

**DIE HÄUFIGKEIT
KOLOREKTALER ADENOME
IN ABHÄNGIGKEIT
VOM SERUMCHOLESTERINSPIEGEL**

Andreas Meier

Aus der II. Medizinischen Klinik, Klinikum Großhadern,
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. G. Paumgartner

DIE HÄUFIGKEIT KOLOREKTALER ADENOME
IN ABHÄNGIGKEIT VOM SERUMCHOLESTERINSPIEGEL

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andreas Meier

aus

Neuburg (Donau)

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Paumgartner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Rabes
Prof. Dr. L. Lauterjung

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. G. A. Mannes

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. April 1987

1. Einleitung und Begründung der Untersuchung	1
2. Zielsetzung und Aufbau der Arbeit	2
3.1 Methodische Grundlagen der Untersuchung	3
3.2 Stichprobe	4
3.3 Datenerhebung	5
3.4 Datenanalyse	6
4. Ergebnisse	7
4.1 Deskriptive Statistik	8
4.2 Inferentielle Statistik	9
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	10
5. Diskussion	11
5.1 Interpretation der Ergebnisse	12
5.2 Limitationen der Studie	13
5.3 Implikationen für die Praxis	14
6. Zusammenfassung	15
7. Literaturverzeichnis	16
8. Anhang	17
8.1 Fragebogen	18
8.2 Interviewleitfaden	19
8.3 Transkript eines Interviews	20
9. Danksagung	21
10. Zusammenfassung	22
11. Zusammenfassung	23
12. Zusammenfassung	24
13. Zusammenfassung	25
14. Zusammenfassung	26
15. Zusammenfassung	27
16. Zusammenfassung	28
17. Zusammenfassung	29
18. Zusammenfassung	30
19. Zusammenfassung	31
20. Zusammenfassung	32
21. Zusammenfassung	33
22. Zusammenfassung	34
23. Zusammenfassung	35
24. Zusammenfassung	36
25. Zusammenfassung	37
26. Zusammenfassung	38
27. Zusammenfassung	39
28. Zusammenfassung	40
29. Zusammenfassung	41
30. Zusammenfassung	42
31. Zusammenfassung	43
32. Zusammenfassung	44
33. Zusammenfassung	45
34. Zusammenfassung	46
35. Zusammenfassung	47
36. Zusammenfassung	48
37. Zusammenfassung	49
38. Zusammenfassung	50
39. Zusammenfassung	51
40. Zusammenfassung	52
41. Zusammenfassung	53
42. Zusammenfassung	54
43. Zusammenfassung	55
44. Zusammenfassung	56
45. Zusammenfassung	57
46. Zusammenfassung	58
47. Zusammenfassung	59
48. Zusammenfassung	60
49. Zusammenfassung	61
50. Zusammenfassung	62
51. Zusammenfassung	63
52. Zusammenfassung	64
53. Zusammenfassung	65
54. Zusammenfassung	66
55. Zusammenfassung	67
56. Zusammenfassung	68
57. Zusammenfassung	69
58. Zusammenfassung	70
59. Zusammenfassung	71
60. Zusammenfassung	72
61. Zusammenfassung	73
62. Zusammenfassung	74
63. Zusammenfassung	75
64. Zusammenfassung	76
65. Zusammenfassung	77
66. Zusammenfassung	78
67. Zusammenfassung	79
68. Zusammenfassung	80
69. Zusammenfassung	81
70. Zusammenfassung	82
71. Zusammenfassung	83
72. Zusammenfassung	84
73. Zusammenfassung	85
74. Zusammenfassung	86
75. Zusammenfassung	87
76. Zusammenfassung	88
77. Zusammenfassung	89
78. Zusammenfassung	90
79. Zusammenfassung	91
80. Zusammenfassung	92
81. Zusammenfassung	93
82. Zusammenfassung	94
83. Zusammenfassung	95
84. Zusammenfassung	96
85. Zusammenfassung	97
86. Zusammenfassung	98
87. Zusammenfassung	99
88. Zusammenfassung	100
89. Zusammenfassung	101
90. Zusammenfassung	102
91. Zusammenfassung	103
92. Zusammenfassung	104
93. Zusammenfassung	105
94. Zusammenfassung	106
95. Zusammenfassung	107
96. Zusammenfassung	108
97. Zusammenfassung	109
98. Zusammenfassung	110
99. Zusammenfassung	111
100. Zusammenfassung	112

Inhaltsverzeichnis

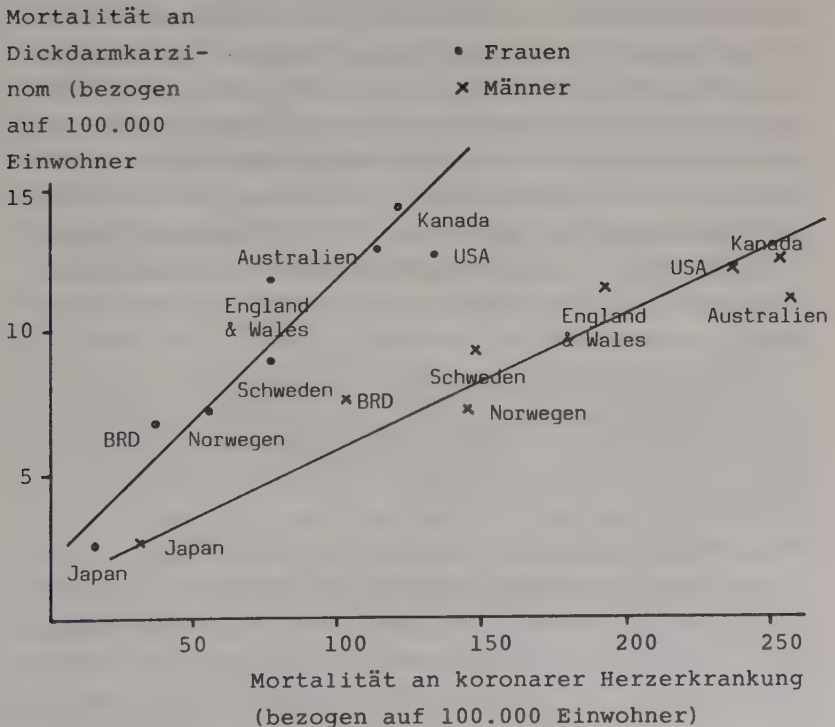
	Seite
1. Einleitung und Literaturübersicht	1
2. Patienten und Methoden	5
2.1 Anamnestische und sonstige erhobene Daten	5
2.2 Koloskopie	6
2.3 Blutproben	7
2.4 Statistische Untersuchung	7
3. Ergebnisse	8
3.1 Patientendaten	8
3.2 Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit von Alter und Geschlecht	11
3.3 Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit von Körpergewicht und relativem Gewicht	14
3.4 Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit vom Serumcholesterin	18
3.5 Multivarianzanalyse mit Alters- und Gewichtskorrektur	20
3.6 Untersuchung der Subgruppe von Patienten mit erhöhtem Dickdarmkarzinomrisiko	22
3.7 Adenomverteilung in Abhängigkeit vom Alter	23
4. Diskussion	25
4.1 Gemeinsamkeiten in der Epidemiologie von koronarer Herzerkrankung und kolorektalem Karzinom	25
4.2 Erklärungsmöglichkeiten für das Zustandekommen einer negativen Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Dickdarmkarzinomhäufigkeit	26
4.3 Erklärungsmöglichkeiten für das Zustandekommen einer positiven Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Dickdarmadenomhäufigkeit	28

4.3.1	Cholesterin als direktes Karzino- gen	28
4.3.2	Faktoren, die sowohl den Serumcho- lesterinspiegel, als auch die Ade- nomhäufigkeit beeinflussen	29
4.3.2.1	Alter, Gewicht, Geschlecht	29
4.3.2.2	Ernährung	30
4.3.2.2.1	Lipide	30
4.3.2.2.1.1	Epidemiologische Betrachtungen, Fall-Kontroll-Studien, Tierexperi- mente	30
4.3.2.2.1.2	Pathogenetische Mechanismen	32
4.3.2.2.1.3	Beeinflussung des Serumcholeste- rinspiegels	35
4.3.2.2.2	Faseranteil der Nahrung	37
4.3.2.2.2.1	Pathogenetische Mechanismen	37
4.3.2.2.2.2	Beeinflussung des Serumcholeste- rinspiegels	39
4.4	Übereinstimmung eigener Ergebnisse mit denen bereits veröffentlichter Studien	40
4.5	Schlußfolgerungen	42
5.	Zusammenfassung	43
6.	Literaturverzeichnis	44

1. Einleitung und Literaturübersicht

Epidemiologisch ist seit längerem eine auffallende Korrelation zwischen Inzidenz und Mortalität der koronaren Herzerkrankung und des kolorektalen Karzinoms bekannt (Abbildung 1). Populationen mit einer hohen Erkrankungsrate an koronarer Herzkrankheit haben in der Regel auch gehäuft Dickdarmkarzinome.

Abbildung 1: **Korrelation zwischen Dickdarmkarzinom und koronarer Herzerkrankung, n. WYNDER (144)**



Es ist ebenfalls seit langem bekannt, daß ein erhöhter Serumcholesterinspiegel ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung ist. Man könnte nun vermuten, daß ein erhöhtes Serumcholesterin zugleich einen Risikofaktor für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms darstellt.

Eine Anzahl von Studien haben den Zusammenhang zwischen Serumcholesterinspiegel und Morbidität bzw. Mortalität an Dickdarmkarzinom untersucht. Ein Teil dieser Studien fand, im Gegensatz zu der aufgrund der epidemiologischen Studien erwarteten positiven Korrelation jedoch eine negative Beziehung zwischen der Höhe des Serumcholesterins und der Dickdarmkarzinomhäufigkeit. Es sind dies eine Sammelstudie von ROSE (118), mit Ergebnissen aus 6 prospektiven Studien über die koronare Herzerkrankung, die Framingham-Studie (142), Studien des Honolulu Heart Program (62) und des Puerto Rico Heart Health Program (38), die Whitehall-Studie (119), die Paris Prospective Study of Coronary Heart Disease (17), Studien aus Neuseeland (10) und Evans County, Georgia (66), eine Sammelstudie einer internationalen Arbeitsgruppe (56), die 11 Studien aus 8 verschiedenen Ländern umfaßt, eine Studie aus Malmö, Schweden (103) und die Yugoslavia Cardiovascular Disease Study (74).

Diese negative Korrelation konnte auch für andere maligne Tumoren nachgewiesen werden (17, 56, 66, 119), zeigte sich jedoch am deutlichsten für das Dickdarmkarzinom (62, 74, 118, 142).

Ein anderer Teil der Studien hingegen findet keine Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und der Erkrankung an kolorektalem Karzinom (22, 35, 97, 139, 145). Es muß in diesem Zusammenhang allerdings erwähnt werden, daß alle diese Studien geplant wurden, um das

Risiko eines erhöhten Serumcholesterins im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen. Die Anzahl der Patienten mit malignen Tumoren und speziell mit kolorektalen Karzinomen ist in einigen Studien, die keine negative Korrelation finden zu gering, um einen statistisch signifikanten Zusammenhang erwarten zu lassen (139).

Widersprüchliche Ergebnisse finden sich aber auch in den Studien, die den Zusammenhang zwischen erniedrigten Serumcholesterinspiegeln und Dickdarmkarzinom beschrieben haben. Hauptsächlich das Ursache-Wirkungs-Verhältnis wurde unterschiedlich interpretiert. Wenn eine negative Korrelation nur für den Anfang des Beobachtungszeitraumes gefunden werden kann, diese Korrelation sich im weiteren Verlauf aber abschwächt oder nicht mehr nachgewiesen werden kann, dann könnte dies durch die metabolischen Auswirkungen einer bereits vorhandenen, jedoch klinisch inapparenten Tumorerkrankung bedingt sein. Der erniedrigte Serumcholesterinspiegel wäre somit nicht Ausdruck eines erhöhten Karzinomrisikos, sondern die Wirkung eines präexistenten Karzinoms. Einige Autoren fanden in der Tat ein erniedrigtes Serumcholesterin nur bei den Patienten, die innerhalb der ersten Jahre nach Studienbeginn an einem kolorektalen Karzinom erkrankten (17, 56, 119). Allerdings konnten andere Studien die negative Korrelation zwischen der Höhe des Serumcholesterins und der Dickdarmkarzinom-Morbidität bzw. -Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum (10, 38, 62, 66, 103, 118, 142), der bei der Framingham-Studie mehr als 20 Jahre betrug, nachweisen. Diese Befunde sprechen also eher für die Theorie, daß ein erniedrigtes Serumcholesterin Ursache eines erhöhten Karzinomrisikos ist.

Auch in anderen Details, z.B. dem Geschlecht, erbrach-

ten die einzelnen Studien unterschiedliche Ergebnisse. Die meisten Studien umfaßten nur Männer, bei den wenigen Studien, die auch Frauen eingeschlossen haben, fand sich in der Framingham-Studie (142) und in der Evans County-Studie (66) die negative Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und malignen Tumoren jedoch nur für Männer und nicht für Frauen. In der New Zealand Maoris-Studie wiesen auch die Frauen mit erniedrigtem Serumcholesterin eine erhöhte Karzinom mortalität auf (10).

Aufgrund dieser Unstimmigkeiten einerseits und der großen Bedeutung einer Korrelation zwischen Serumcholesterin und kolorektalen Karzinomen für die öffentliche Gesundheitspolitik und für die Gesundheitsvorsorge andererseits ist es notwendig, eine andere Art von Untersuchung einzuführen (76). Es gibt sehr viele Anhaltspunkte dafür, daß zumindest die Mehrheit der Karzinome des Dickdarms aus adenomatösen Polypen entsteht, woraus sich die heute allgemein akzeptierte Theorie einer Adenom-Karzinom-Sequenz entwickelt hat (89). Für die Annahme einer Adenom-Karzinom-Sequenz spricht vor allen Dingen die enge Korrelation zwischen der Prävalenz von Adenomen und Dickdarmkarzinomen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (26), sowie die hohe Wahrscheinlichkeit der Vergesellschaftung von Adenomen mit frühen Karzinomstadien. Aus diesem Grund untersuchten wir die Häufigkeit von Adenomen im Dickdarm in Abhängigkeit von der Cholesterinkonzentration im Serum.

2. Patienten und Methoden

2.1 Anamnestische und sonstige erhobene Daten

Wir verwendeten in unserer Arbeit Daten von Patienten (n=1083) unserer Medizinischen Kliniken, die sich zwischen 1981 und 1983 einer totalen Koloskopie unterzogen hatten. Alle Patienten wurden routinemäßig klinisch untersucht. Besondere Aufmerksamkeit von seiten der Anamnese wurde gerichtet auf gastrointestinale Operationen wie Magenteilresektionen nach Bilroth I oder Bilroth II, totale Gastrektomie, selektive proximale Vagotomie, Cholecystektomie, Appendektomie, Kolon- bzw. Rektumresektionen und Polypektomien. Alle diese anamnestischen Angaben wurden verschlüsselt und in den Datenpool aufgenommen. Kolonresektionen wurden dabei unterteilt in Hemikolektomie rechts oder links und Polypektomien weiter aufgeschlüsselt nach der Lokalisation der Polypen im Rektum, Sigma oder Kolon. Demographische Daten (Geburtsdatum, Geschlecht) wurden ebenso festgehalten wie Körpergewicht und Größe. Die Indikationen für die Koloskopie wurden registriert und in folgende Kategorien eingeteilt:

- intestinale Blutung (okkult oder makroskopisch sichtbar)
- abdominale Schmerzen
- Diarrhoe bzw. Obstipation oder
- Tumorsuche bei allgemeinem Tumorverdacht aufgrund von Gewichtsverlust, Anämie usw, bei unklarer CEA-Erhöhung und als Nachsorge bei vorangegangener Polypektomie oder Dickdarmresektion wegen eines Karzinoms oder als Vorsorgeuntersuchung bei Colitis ulcerosa.

Die Koloskopie-Indikationen wurden in den verschiedenen Cholesterinbereichen auf ihre Homogenität hin untersucht. Die Abschlußdiagnosen der Patienten wurden nach der "Dreistelligen Allgemeinsystematik" aus dem Diagnoseschlüssel des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden chiffriert. Da die Inzidenz kolorektaler Adenome gewöhnlich hoch ist in Bevölkerungen mit einer hohen Inzidenzrate an koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Gallensteinen und Divertikulose, überprüften wir diese Diagnosen auf ihre Homogenität bei Patienten mit und ohne Adenome.

2.2 Koloskopie

Die Koloskopien wurden in unserer Endoskopie-Abteilung mit einem Olympus CFIB-Koloskop durchgeführt. Zur Vorbereitung erhielten die Patienten am Tage vor der Koloskopie nur noch flüssige Nahrung. Am Vorabend der Untersuchung wurden Laxantien verabreicht und am frühen Morgen des Untersuchungstages wurde der gesamte Darm anterograd mit einer physiologischen Kochsalzlösung gespült. Risikopatienten, die nicht auf diese Weise vorbereitet werden konnten, erhielten Einläufe zur Darmreinigung. Die Polypen und Tumoren wurden entweder biopsiert oder endoskopisch bzw. operativ entfernt. Die histologische Klassifikation der Adenome erfolgte nach WHO-Kriterien (90) in tubulär, villös und tubulovillös. Die Atypiegrade wurden unterteilt in keine Atypie, leichte, mäßige sowie schwere Atypien. Sowohl die Lokalisation der Polypen (rechtes Hemikolon, linkes Hemikolon, Sigma, Rektum) als auch deren Größe wurden jeweils angegeben. Auch andere Neubildungen wie Karzinome, Lipome, hyperplastische Polypen und

Pseudopolypen bei chronischen Entzündungen wurden als Daten in die Studie mit aufgenommen.

2.3 Blutproben

Die Blutproben für die Routine-Laboruntersuchungen einschließlich Serumcholesterinbestimmung wurden nach einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz innerhalb der ersten beiden Tage nach Klinikaufnahme entnommen. Die Bestimmung des Gesamt-Serumcholesterins erfolgte mit einem kommerziellen enzymatischen Test-Kit der Firma Boehringer, Mannheim, BRD. Die Koloskopie fand dann an einem der folgenden Tage statt. Durch die sofortige Bestimmung des Serumcholesterins nach Klinikaufnahme ist eine Beeinflussung des Cholesterinwertes durch einen nur kurzfristigen diätetischen Nebeneffekt der Krankenhausernährung weitgehend ausgeschlossen. Die Serum-Triglyceride wurden ebenfalls auf dem Datenbogen mit erfaßt und, falls bei erhöhten Blutfettwerten eine Lipoproteinelektrophorese durchgeführt wurde, der Typ der Fettstoffwechselstörung nach Frederickson angegeben.

2.4 Statistische Untersuchung

Für die statistische Analyse wurden Patienten mit malignen Erkrankungen, vorausgegangener Dickdarmresektion und Polypektomie sowie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn) und familiärer Polyposis ausgeschlossen. Die verbleibenden Patienten wurden aufgeteilt in zwei Gruppen. Auf der

einen Seite Patienten mit adenomatösen Polypen und auf der anderen Seite als Kontrollgruppe die verbleibenden Patienten ohne Adenome. Als erstes wurden Patienten mit und ohne Adenome im Dickdarm verglichen in Bezug auf deren Serumcholesterinspiegel, Alter, Geschlecht, Gewicht und relatives Gewicht, um signifikante Unterschiede hinsichtlich der einzelnen Parameter zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Verwendet wurden hierzu der t-Test und der χ^2 -Test für fortlaufende Variablen bzw. Häufigkeitsdaten. Ein $p < 0,05$ wurde als Signifikanzniveau angenommen. Der Beitrag des Serumcholesterins zum relativen Risiko der anderen untersuchten Faktoren wurde mit der logistischen Regressionsanalyse untersucht (28). Neben dem Serumcholesterinspiegel wurden Alter, Geschlecht, Gewicht und relatives Gewicht berücksichtigt. Die statistische Analyse wurde durchgeführt mit der "BMDP statistical software package" (33). Das relative Risiko wurde nach der Methode von MANTEL-HAENSZEL errechnet (121).

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Von den 1083 untersuchten Patienten wurden 241 Patienten von der Studie ausgeschlossen:

147 Patienten mit malignen Erkrankungen, davon 46 Patienten mit kolorektalen Karzinomen (die Hälfte davon mit einem durch die Koloskopie erstmals diagnostizierten Dickdarmkarzinom, die andere Hälfte mit einem Dickdarmkarzinom in der Anamnese),

32 Patienten mit vorausgegangener Dickdarmresektion oder Polypektomie,

Tabelle 1: Daten der Patienten mit (n=155) und ohne (n=687) adenomatöse Polypen im Dickdarm (Mittelwert + Standardabweichung; Streubreite in Klammern).

	Männer		Frauen		Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Adenome
	mit Adenomen n=91	ohne Adenome n=300	mit Adenomen n=64	ohne Adenome n=387	
Alter (Jahre)	59,7 ± 11,2 (34 - 87)	51,6 ± 14,5 (16 - 82)	64,1 ± 9,9 (41 - 80)	51,0 ± 16,5 (15 - 91)	p < 0,0001
Größe (cm)	177,4 ± 12,3 (151 - 198)	174,6 ± 12,4 (140 - 198)	163,7 ± 13,3 (138 - 185)	161,1 ± 12,6 (135 - 186)	p < 0,05
Gewicht (kg)	74,5 ± 7,2 (60 - 102)	74,1 ± 7,2 (54 - 92)	61,6 ± 5,5 (50 - 72)	62,3 ± 6,6 (40 - 80)	
Relatives Gewicht ($\frac{\text{kg}}{\text{cm}^2}$)	0,96 ± 0,15 (0,65 - 1,43)	0,99 ± 0,16 (0,48 - 2,00)	0,97 ± 0,19 (0,62 - 1,74)	1,02 ± 0,20 (0,49 - 1,80)	p < 0,01
Cholesterin (mg/dl)	239,3 ± 60,6 (130 - 379)	218,1 ± 71,1 (59 - 855)	250,1 ± 87,2 (143 - 810)	227,6 ± 58,8 (99 - 660)	p < 0,001

Tabelle 2: Anzahl, Größe, Histologie und Atypiegrad von Adenomen in verschiedenen Abschnitten des Dickdarms (842 Patienten, darunter 155 Patienten mit adenomatösen Polypen).

	Rektum	Sigma	linkes Hemikolon (ohne Sigma)	rechtes Hemikolon	Gesamt
Anzahl	56	148	111	121	436
Histologie					
tubulär	41	104	91	101	337
tubulovillös	12	42	20	20	94
villös	3	2	0	0	5
Größe (Durchmesser)					
< 5 mm	6	33	24	40	103
5 - 20 mm	45	100	80	76	301
> 20 mm	5	15	7	5	32
Atypiegrade					
keine	20	57	39	48	144
leicht	19	42	33	45	139
mäßig	14	42	35	27	118
schwer	3	7	4	1	15

26 Patienten mit Colitis ulcerosa,
35 Patienten mit M. Crohn und
1 Patient mit familiärer Polyposis.

Die verbleibenden 842 Patienten (451 Frauen, 391 Männer) wurden in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 1 sind die untersuchten Patientendaten zusammengefaßt. Insgesamt wurden 436 adenomatöse Polypen bei 155 der 842 Patienten gefunden, d.h. 18,4% der untersuchten Patienten hatten Dickdarmadenome. Von den 436 Adenomen wurden 337 (77,3%) als tubulär, 94 (21,6%) als tubulovillös und 5 (1,1%) als rein villös klassifiziert. Die histologischen Atypien waren in 139 Fällen (31,9%) als gering, in 118 Fällen (27,1%) als mäßig und in 15 Fällen (3,4%) als schwer beurteilt worden. Die restlichen Adenome wiesen keine Atypien auf. Eine genaue Aufschlüsselung der Adenome nach Histologie, Atypiegraden und Größe unter Berücksichtigung der Lokalisation gibt Tabelle 2.

3.2 Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit von Alter und Geschlecht

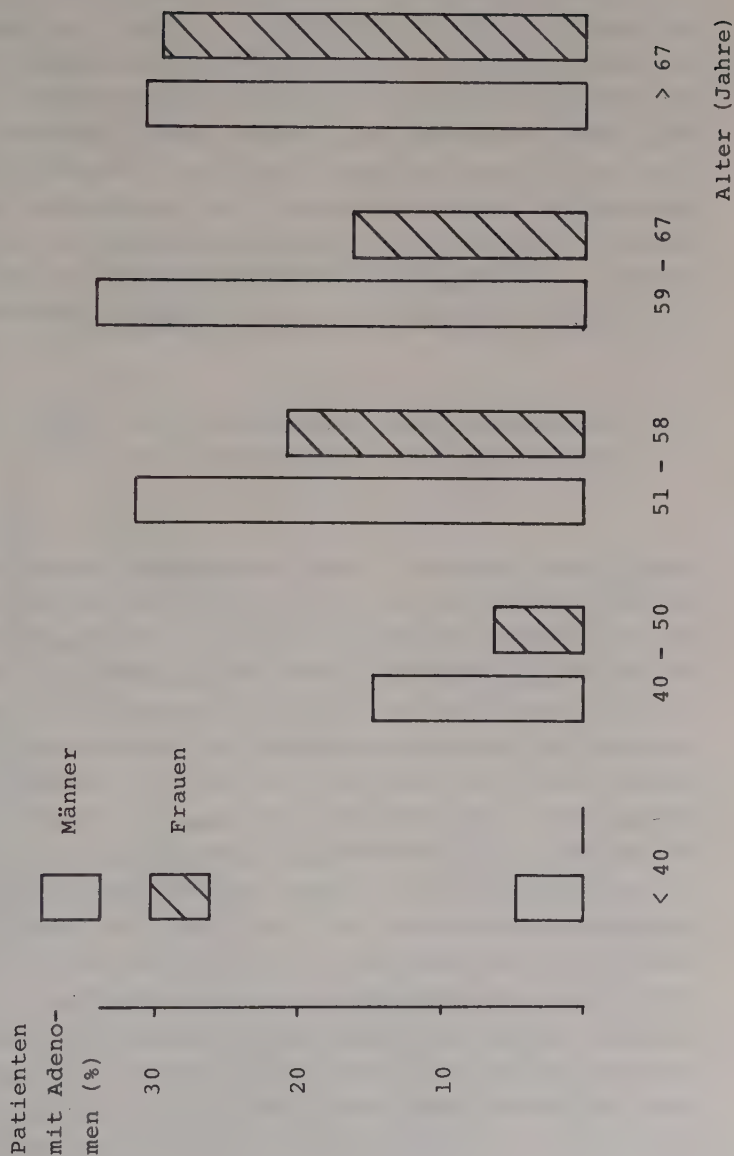
Auch wir fanden die schon aus früheren Studien bekannte Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit von Alter und Geschlecht (Tabelle 3, Abbildung 2). Es ergab sich eine hoch signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter und der Häufigkeit kolorektaler Adenome ($p < 0,000001$). Männer hatten häufiger Adenome im Dickdarm als Frauen ($p < 0,0001$). Bei 91 von 391 männlichen Patienten (23,3%) konnten Adenome gefunden werden, wohingegen nur 64 von 451 weiblichen Patienten (14,2%) Adenomträger waren.

Die Adenompatienten wurden in 5 Altersgruppen einge-

Tabelle 3: Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit und ohne adenomatöse Polypen im Dickdarm in Abhängigkeit vom Alter (aufgeteilt in Quintilen).

		Alter (Jahre)										Gesamt
		< 40		40 - 50		51 - 58		59 - 67		> 67		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Patienten ohne												
Adenome		164	98,2	153	89,4	125	74,4	127	75,6	118	70,2	687
Männer		61	95,3	77	85,6	58	69,0	53	66,3	51	69,9	300
Frauen		103	100	76	93,8	67	79,8	74	84,1	67	70,5	387
Patienten mit												
Adenomen		3	1,8	18	10,6	43	25,6	41	24,4	50	29,8	155
Männer		3	4,7	13	14,4	26	31,0	27	33,7	22	30,1	91
Frauen		0	0	5	6,2	17	20,2	14	15,9	28	29,5	64

Abbildung 2: Häufigkeit von Patienten mit Dickdarmadenomen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.



teilt (Tabelle 3, Abbildung 2) und zwar so, daß sich in jeder Gruppe etwa gleich viele Patienten befanden (Quintilen). Die Adenomrate bei Männern stieg bis zur Altersgruppe von 51 - 58 Jahren an und blieb dann mit weiter steigendem Alter gleich hoch. Bei mehr als 30% der Männer über 50 Jahre wurden Dickdarmadenome gefunden. Die Adenomrate bei Frauen steigt ebenfalls mit dem Alter an. Insgesamt war der Prozentsatz der Adenome bei Frauen niedriger als bei Männern; er erreichte jedoch in der ältesten Gruppe fast gleich hohe Werte. Die Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit vom Alter war für alle Lokalisationen im Dickdarm nachweisbar.

3.3 Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit von Körpergewicht und relativem Gewicht

Zusätzlich fanden wir noch eine erhöhte Adenomrate bei erhöhtem Körpergewicht ($p < 0,05$) und relativem Gewicht ($p < 0,05$); (Tabelle 4 und 5). Bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 60 und 80 kg war nur ein geringfügiger Anstieg der Häufigkeit kolorektaler Adenome mit steigendem Gewicht zu verzeichnen. In der Gruppe der Patienten über 80 kg war der Anteil der Adenomträger am größten (Abbildung 3). 26,1% dieser Patienten hatten Adenome im Dickdarm gegenüber 15,5% in der Gruppe mit 50 - 60 kg Körpergewicht. Nach Geschlechtsadjustierung war die positive Korrelation zwischen Adenomhäufigkeit und Körpergewicht jedoch nicht mehr statistisch signifikant (Tabelle 1). Dies ist dadurch zu erklären, daß in den oberen Gewichtsgruppen Männer den Hauptanteil bildeten, die aufgrund der gefundenen Geschlechtsabhängigkeit häufiger Adenome hatten, während sich Frauen mit dem geringeren

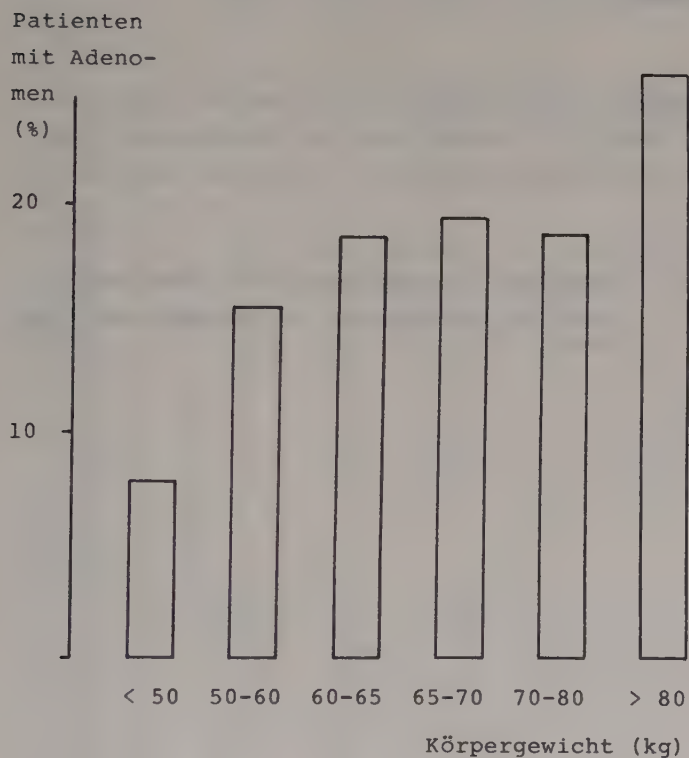
Tabelle 4: Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit und ohne adenomatöse Polypen im Dickdarm, aufgeteilt nach Gewicht.

		Körpergewicht (kg)													
		< 50		50 - 60		60 - 65		65 - 70		70 - 80		> 80		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten ohne															
Adenome		12	92,3	158	84,5	136	81,9	143	80,8	187	81,3	51	73,9	687	81,7
Männer		0	0	7	87,5	43	74,1	44	73,3	155	79,5	51	73,9	300	76,9
Frauen		12	92,3	151	84,4	93	86,1	99	84,6	32	91,4	0	0	387	85,6
Patienten mit															
Adenomen		1	7,7	29	15,5	30	18,1	34	19,2	43	18,7	18	26,1	155	18,3
Männer		0	0	1	12,5	15	25,9	16	26,7	40	20,5	18	26,1	90	23,1
Frauen		1	7,7	28	15,6	15	13,9	18	15,4	3	8,6	0	0	65	14,4
Gesamt		13		187		166		177		230		69		842	

Tabelle 5: Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit und ohne adenomatöse Polypen im Dickdarm, aufgeteilt nach relativem Gewicht.

		relatives Gewicht ($\frac{\text{Gewicht}}{\text{Größe (cm)}-100}$)											
		< 0,8		0,8-0,9		0,9-1,0		1,0-1,1		1,1-1,2		> 1,2	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patienten ohne													
Adenome		108	90,0	113	85,5	131	79,4	186	80,2	100	80,6	49	71,0
Männer		29	85,3	42	80,8	58	74,4	104	78,2	53	76,8	14	58,3
Frauen		79	91,9	71	88,8	73	83,9	82	82,8	47	83,9	35	77,8
Patienten mit													
Adenomen		12	10,0	19	14,5	34	20,6	46	19,8	24	19,4	20	29,0
Männer		5	14,7	10	19,2	20	25,6	29	21,8	16	23,2	10	41,7
Frauen		7	8,1	9	11,2	14	16,1	17	17,2	8	14,5	10	22,2
Gesamt		120		132		165		232		124		69	
												842	

Abbildung 3: Häufigkeit von Patienten mit Dickdarmadenomen in Abhängigkeit vom Körpergewicht.



Adenomrisiko vorwiegend in den unteren Gewichtsgruppen befanden (Tabelle 4). In gleicher Weise war die gefundene Beziehung zwischen dem relativen Körpergewicht und der Adenomhäufigkeit nach Geschlechtsadjustierung nicht mehr zu sichern.

3.4 Abhängigkeit der Adenomhäufigkeit vom Serumcholesterin

Für den Serumcholesterinspiegel konnten wir eine signifikante positive Korrelation zur Häufigkeit kolorektaler Adenome nachweisen ($p < 0,001$) und zwar für

Abbildung 4: Häufigkeit von Patienten mit Dickdarmadenomen in Abhängigkeit vom Serumcholesterin

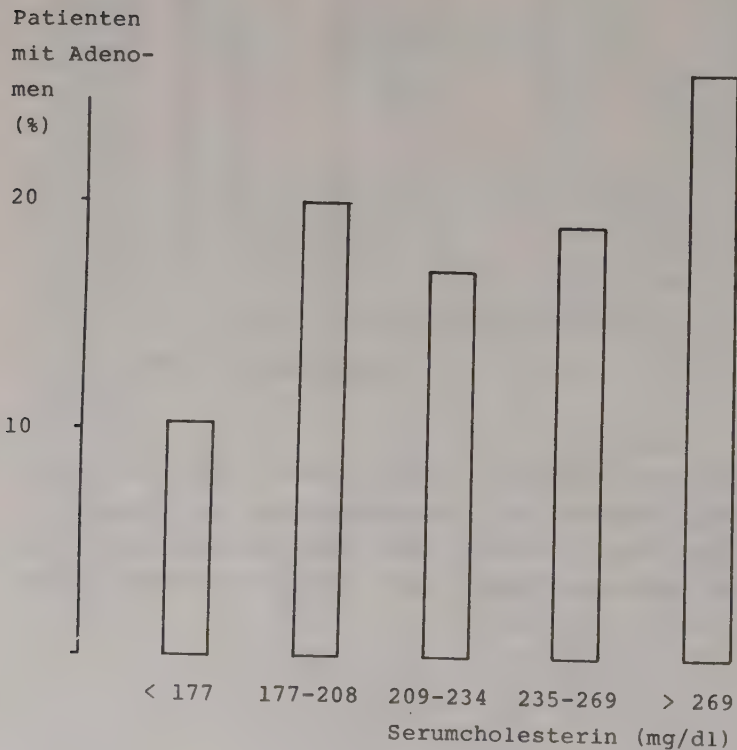


Tabelle 6: Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit und ohne adenomatöse Polypen im Dickdarm in Abhängigkeit vom Serumcholesterinspiegel (aufgeteilt in Quintilen).

		Serumcholesterin (mg/dl)											
		< 177		177 - 208		209 - 234		235 - 269		> 269			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Patienten ohne Adenome		149	89,8	138	80,2	141	82,9	136	81,0	123	74,1	687	
Männer		77	85,6	60	75,0	58	80,6	55	74,3	50	66,7	300	
Frauen		72	94,7	78	84,8	83	84,7	81	86,2	73	80,2	387	
Patienten mit Adenomen		17	10,2	34	19,8	29	17,1	32	19,0	43	25,9	155	
Männer		13	14,4	20	25,0	14	19,4	19	25,7	25	33,3	91	
Frauen		4	5,3	14	15,2	15	15,3	13	13,8	18	19,8	64	

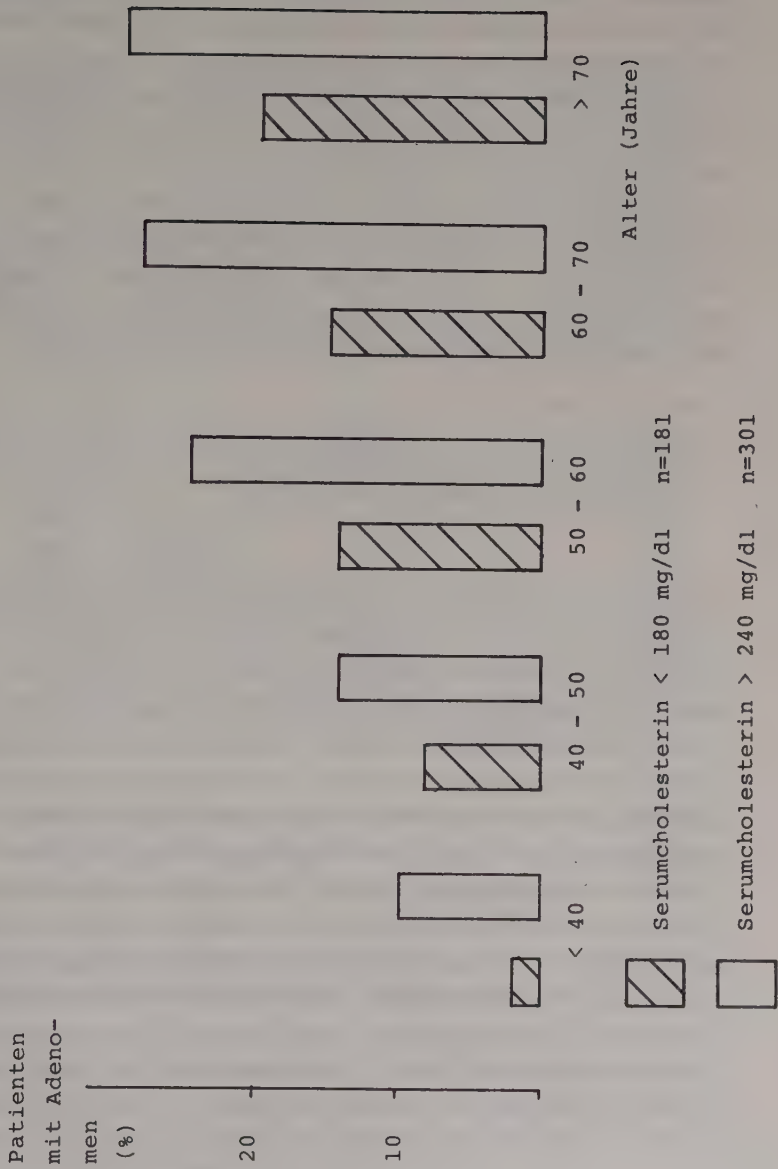
Männer und Frauen. Teilt man die Gesamtheit der Adenomträger je nach Höhe des Serumcholesterins in fünf gleich große Gruppen auf (Abbildung 4, Tabelle 6), so ergibt sich ein Anstieg der Häufigkeit von Dickdarmadenomen von der Quintile mit den niedrigsten Cholesterinwerten kleiner als 177 mg/dl zu den anderen Gruppen. Patienten in der Quintile mit den höchsten Serumcholesterinspiegeln über 269 mg/dl hatten in 25,9% adenomatöse Polypen im Dickdarm; in der Quintile mit der niedrigsten Cholesterinkonzentration betrug dieser Wert nur 10,2%.

3.5 Multivarianzanalyse mit Alters- und Gewichts-korrektur

Da das Alter positiv mit dem Serumcholesterinspiegel korreliert ist (2) und auch Übergewicht das Serumcholesterin beeinflussen kann (88) wurde eine Multivarianzanalyse durchgeführt, um sich gegenseitig beeinflussende Auswirkungen der einzelnen Faktoren auf den Serumcholesterinspiegel bzw. die Adenomhäufigkeit zu untersuchen.

Die positive Korrelation zwischen der Höhe des Serumcholesterins und der Häufigkeit von Dickdarmadenomen ist auch nach Berichtigung für das Alter für beide Geschlechter statistisch signifikant ($p < 0,01$). Unterteilt man die Patienten einzelner Altersstufen in solche mit hohem bzw. niedrigem Serumcholesterin (< 180 mg/dl bzw. > 240 mg/dl), so läßt sich die obengenannte Beziehung für alle Altersklassen darstellen (Abbildung 5). Bei zusätzlicher Berichtigung nach dem absoluten oder relativen Gewicht blieb die positive Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Adenomhäu-

Abbildung 5: Häufigkeit von Patienten mit Dickdarmadenomen in Abhängigkeit vom Alter, aufgeteilt in niedrige und hohe Serumcholesterinspiegel.



figkeit grenzwertig statistisch signifikant ($p < 0,05$) bestehen. Das relative Risiko für Dickdarmadenome in der obersten Quintile der Cholesterinverteilung betrug im Verhältnis zum untersten Cholesterinbereich 2,5 ($p < 0,001$). Nach Altersberichtigung reduzierte sich das relative Risiko auf 1,5 ($p < 0,01$) und bei zusätzlicher Berichtigung nach dem relativen Gewicht auf 1,6 ($p < 0,05$). Dies bedeutet, daß die beobachtete positive Korrelation zwischen dem Serumcholesterinspiegel und der Häufigkeit von Adenomen im Dickdarm teilweise durch andere Beziehungen, hauptsächlich zwischen Alter bzw. Geschlecht und Adenomhäufigkeit bedingt ist.

3.6 Untersuchung der Subgruppe von Patienten mit erhöhtem Dickdarmkarzinomrisiko

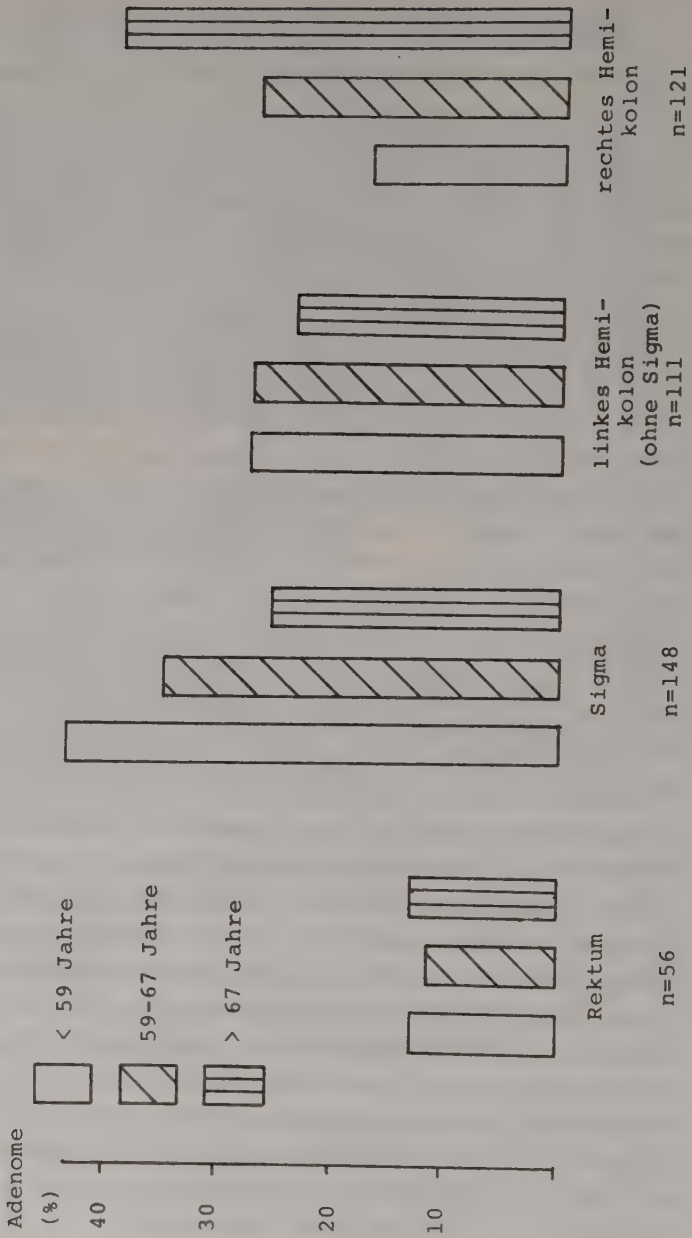
Wir untersuchten diejenigen Patienten, die ein erhöhtes Karzinomrisiko aufwiesen ($n=64$) noch einmal getrennt. Ein erhöhtes Karzinomrisiko wurde angenommen bei villösem Wachstum der Adenome, schwerer Atypie, einem Adenomdurchmesser von mehr als 2 cm und/oder multiplem Vorkommen der Adenome. Auch in der Subgruppe der Patienten mit erhöhtem Karzinomrisiko fanden sich prinzipiell die gleichen Ergebnisse wie bei der Gesamtheit der Adenompatienten. Die positive Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Adenomhäufigkeit war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant, blieb signifikant bei Berichtigung nach Alter und Geschlecht ($p < 0,05$), erreichte jedoch bei zusätzlicher Berichtigung nach Gewicht oder relativem Gewicht nicht mehr eine statistische Signifikanz ($p < 0,1$).

3.7 Adenomverteilung in Abhängigkeit vom Alter

Wir überprüften schließlich noch die Verteilung der Adenome auf die einzelnen Dickdarmabschnitte in Abhängigkeit vom Alter. Dazu unterteilten wir die Adenomträger in drei Altersgruppen und trugen jeweils den Anteil an der Gesamt-Adenomzahl bezogen auf die Lokalisation auf (Abbildung 6). Etwas mehr als 10% der Adenome waren im Rektum und ca. 25% im linken Hemikolon (ohne Sigma) lokalisiert und zwar in allen drei Altersstufen ungefähr gleich häufig. Im Sigma der jüngeren Patienten fanden sich verglichen mit den älteren Patienten relativ häufiger Adenome, während umgekehrt bei den älteren Patienten bevorzugt das rechte Hemikolon befallen war. Mehr als 40% der Dickdarmadenome von Patienten jünger als 59 Jahre waren im Sigma lokalisiert (nur 25% bei den über 67-jährigen). In der Gruppe der Patienten über 67 Jahre waren 40% der Adenome im rechten Hemikolon, gegenüber weniger als 20% bei der jüngsten Gruppe. Diese Umverteilung der Adenome mit dem Alter war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Wie eingangs schon erwähnt, wurde die Homogenität der Koloskopie-Indikationen zwischen Gruppen von Patienten mit verschiedenen Serumcholesterinspiegeln überprüft. Die häufigste Indikation waren Abdominalschmerzen (43%), gefolgt von intestinaler Blutung (35%) und Abklärung von Diarrhoe bzw. Obstipation (17%). Es konnte keine ungleiche Verteilung der Koloskopie-Indikationen in den einzelnen Cholesterinbereichen gefunden werden. Homogenität war auch zwischen Patienten mit und ohne Adenome im Hinblick auf die bereits erwähnten Diagnosen (koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Cholelithiasis, Divertikulose) vorhanden.

Abbildung 6: Verteilung der Adenome auf die einzelnen Dickdarmabschnitte in Abhängigkeit vom Alter.



4. Diskussion

4.1 Gemeinsamkeiten in der Epidemiologie von koronarer Herzerkrankung und kolorektalem Karzinom

Mehrere Autoren haben auf Ähnlichkeiten in der Epidemiologie von Dickdarmkarzinom und koronarer Herzerkrankung hingewiesen (118, 143), was vermuten läßt, daß gemeinsam ätiologische Faktoren bestehen könnten. Die Todesrate an koronarer Herzkrankheit ist eng verbunden mit Überernährung, einem erhöhten Verzehr tierischer Eiweiße, einem erhöhten Fettgehalt der Nahrung und hier besonders nicht pflanzlicher Fette mit einem hohen Anteil gesättigter Fettsäuren (60, 68). Die gleichen Faktoren spielen auch in der Epidemiologie kolorektaler Karzinome eine Rolle (42, 54). In einer Autopsie-Studie wurde außerdem eine positive Korrelation zwischen der Prävalenz adenomatöser Polypen im Kolon und dem Ausmaß arteriosklerotischer Veränderungen gefunden (27). Der Serumcholesterinspiegel hat sowohl beim Einzelindividuum (64), als auch in ganzen Bevölkerungsgruppen (68) eine große Bedeutung für die Entwicklung der koronaren Herzerkrankung. Es gibt Populationen, die allgemein niedrigere Serumcholesterinwerte als die Durchschnittsbevölkerung aufweisen, was durch deren Lebensweise und charakteristische Ernährungsgewohnheiten bedingt ist. Eine solche Gruppe sind die Sieben Tage Adventisten, deren Mortalität an koronarer Herzerkrankung sehr gering ist. Bei dieser Bevölkerungsgruppe ist auch das Dickdarmkarzinom selten (104).

Aufgrund dieser epidemiologischen Beobachtungen überrascht es, daß mehrere Studien eine negative Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und der Häufigkeit kolorektaler Karzinome beschreiben (17, 62, 66, 74, 118, 119, 142).

4.2 Erklärungsmöglichkeiten für das Zustandekommen einer negativen Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Dickdarmkarzinomhäufigkeit

In einigen Studien war nach Unterteilung des Beobachtungszeitraumes in mehrere Abschnitte die negative Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und der Häufigkeit kolorektaler Karzinome nur jeweils für den ersten Zeitabschnitt nachweisbar (17, 56, 119). So wiesen z. B. in der Whitehall-Studie (119) nur Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Studienbeginn an einem Karzinom verstarben, ein signifikant erniedrigtes Serumcholesterin auf. Somit wäre die oben erwähnte negative Korrelation denkbar als eine Folge der Tumorerkrankung, die zu Studienbeginn bereits subklinisch vorhanden war und den Cholesterinstoffwechsel beeinflusste. In einer Fall-Kontroll-Studie, in der Dickdarmkarzinom-Patienten mit einer in Alter und Geschlecht entsprechenden Kontrollgruppe verglichen wurde, hatten die Karzinompatienten signifikant niedrigere Serumcholesterinspiegel (86). Obwohl diese Erniedrigung nur für Spätstadien (Dukes C und D) als statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte, war der Trend auch bei Frühstadien vorhanden (86) und es wäre durchaus denkbar, daß subklinische Stadien bereits Auswirkungen auf den Gesamtstoffwechsel des Menschen haben könnten. Auch für andere maligne Tumor-

erkrankungen konnte eine Auswirkung auf den Cholesterinspiegel nachgewiesen werden (9, 39). In der Framingham-Studie (142) jedoch war die negative Korrelation zwischen Serumcholesterin und Dickdarmkarzinomhäufigkeit über den gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Jahren nachweisbar und ist somit nicht mit einer präexistenten Karzinomerkrankung zu erklären.

Eine weitere Biasmöglichkeit für die in einigen Studien gefundene negative Korrelation könnte in der Methodik der Studie ("competing risk") zu suchen sein. Da ein erhöhter Serumcholesterinspiegel ein Risikofaktor für die Mortalität an koronarer Herzerkrankung ist, müßten zwangsläufig bei niedrigem Serumcholesterin alle anderen Todesursachen, vor allen Dingen die Karzinomrate erhöht sein (142). Patienten mit hohem Serumcholesterin könnten das Alter, in dem das kolorektale Karzinom gehäuft auftritt, nicht erreichen. Durch entsprechende statistische Methoden wurde diese mögliche Fehlerquelle als Ursache einer negativen Korrelation in zwei Studien (38, 142) überprüft und weitgehend ausgeschlossen.

Um von den metabolischen Auswirkungen des Dickdarmkarzinoms unabhängig zu sein, führten wir eine andere Art von Untersuchung durch. Unter der Annahme einer Adenom-Karzinom-Sequenz (89) untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Adenomhäufigkeit im Dickdarm und dem Serumcholesterin. Es gibt Hinweise dafür, daß die maligne Umwandlung von adenomatösen Polypen in Karzinome einen Zeitraum von im Durchschnitt 10-15 Jahren in Anspruch nimmt (31, 89). Das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln erhöht sich mit der Größe und Anzahl der Adenome, dem Vorkommen villöser Anteile und dem Grad der Atypie (46).

4.3 Erklärungsmöglichkeiten für das Zustandekommen einer positiven Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Dickdarmadenomhäufigkeit

Das Risiko für adenomatöse Polypen im Dickdarm bei Patienten in der obersten Quintile der Cholesterinverteilung war in unserer Studie 2,5 mal höher im Vergleich zur untersten Quintile (Männer 2,3, Frauen 3,7). Nach Alters-, Gewichts- und Geschlechtsadjustierung reduzierte sich das relative Risiko zwar auf 1,6, blieb jedoch statistisch signifikant.

4.3.1 Cholesterin als direktes Karzinogen

Es wäre denkbar, daß das Serumcholesterin bzw. Lipoproteine die Karzinogenese direkt beeinflussen. Veränderungen des Serumcholesterins könnten zu Veränderungen des Cholesteringehaltes der Zellmembran von T-Lymphozyten führen und sich so auf das zell-vermittelte Immunsystem auswirken und durch einen Suppressionseffekt die Entwicklung maligner Tumoren begünstigen (79). Veränderungen im Cholesteringehalt anderer Zellmembranen könnten zu einer erhöhten Anfälligkeit für maligne Zelltransformationen führen (39). In Tierexperimenten wurde festgestellt, daß eine Hypercholesterinämie den Einbau von ^{14}C -markiertem Acetat in der Cholesterinsynthese verhindert und so die Zellproliferation als Reaktion der Lymphozyten auf das Antigen unterdrückt. Der Widerstand gegenüber Infektionen und transplantierten malignen Tumoren ist bei diesen Tieren abgeschwächt (99). Eine andere Ar-

beit zeigte eine mögliche Funktion der Lipoproteine in der Aufnahme und im Transport von Karzinogenen (122). Die Bedeutung all dieser Beobachtungen für die Karzinogenese des menschlichen Dickdarmkarzinoms ist noch unbekannt.

4.3.2 Faktoren, die sowohl den Serumcholesterinspiegel als auch die Adenomhäufigkeit beeinflussen

4.3.2.1 Alter, Gewicht, Geschlecht

Die positive Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und der Häufigkeit kolorektaler Adenome könnte auch bedingt sein durch Faktoren, die sowohl das Serumcholesterin als auch die Adenomhäufigkeit beeinflussen. Solch ein Faktor ist z.B. das Alter (2). Ferner besteht eine positive Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Körpergewicht (88, 101). Als mögliche Nebenfaktoren, die die gefundene Korrelation beeinflussen könnten, wurden in unserer statistischen Analyse Alter, relatives Gewicht und Geschlecht berücksichtigt. Dies hob die positive Korrelation zwischen Serumcholesterin und Adenomhäufigkeit zwar nicht auf, schwächte diese aber ab. Nach Berichtigung für das Alter betrug das relative Risiko noch 1,5 ($p < 0,01$) und nach zusätzlicher Berücksichtigung des relativen Gewichts 1,6 ($p < 0,5$). Es ist gut denkbar, daß noch weitere Faktoren existieren, die in unserer Multivarianz-Analyse nicht berücksichtigt wurden wie z.B. die Ernährung, die sowohl den Serumcholesterinspiegel als auch die Häufigkeit von Dickdarmadenomen beeinflussen.

4.3.2.2 Ernährung

Mehrere epidemiologische Studien haben Belege dafür geliefert, daß die menschliche Ernährung und ihre Zusammensetzung eine wichtige Rolle in der Entstehung kolorektaler Karzinome spielen (7, 20, 25, 54, 58, 140, 141). Zahlreiche Nahrungsbestandteile wurden dafür verantwortlich gemacht wie z.B. Fleisch, Zucker, Eier und Milch (25). Auch negative Korrelationen zwischen dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel und der Dickdarmkarzinomhäufigkeit wurden beschrieben z.B. für Reis, Getreideprodukte, Kartoffeln (25), Vitamin A (140) und Selen (141).

4.3.2.2.1 Lipide

Bisher am besten dokumentiert ist die Abhängigkeit der Inzidenz des Dickdarmkarzinoms vom Fettgehalt der Nahrung und dem Anteil tierischen Eiweißes (29, 34, 58, 78). Diese Abhängigkeit wird in der Literatur als Lipid-Hypothese der Entstehung des kolorektalen Karzinoms bezeichnet.

4.3.2.2.1.1 Epidemiologische Betrachtungen, Fall-Kontroll-Studien, Tierexperimente

Populationen, die gemäß ihren Ernährungsgewohnheiten eine große Menge Cholesterin oder auch andere Fette zu sich nehmen, haben höhere Mortalitätsraten an Dick-

darmkarzinom verglichen mit Populationen mit niedrigerem Fettkonsum und es ist möglich, daß der hohe Fettgehalt und der niedrige Faseranteil der Nahrung synergistisch wirken (49, 133). Wenn Mitglieder einer bestimmten Bevölkerungsgruppe aus einem Gebiet mit einer niedrigen Inzidenzrate an kolorektalen Karzinomen (Japan, Israel u.a.) auswandern in ein Land mit einer hohen Inzidenz (Vereinigte Staaten, Australien, England u.a.), so ändert sich die Erkrankungsrate innerhalb einer Generation entsprechend der neuen Umgebung (1, 43, 144). Die Anpassung der Inzidenzrate geht parallel mit einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten (45). Diese epidemiologischen Beobachtungen machen einen genetischen Faktor in der Ätiologie von Dickdarmkarzinomen unwahrscheinlich, schließen ihn jedoch nicht aus. Das Hauptproblem in der Deutung solcher Studien liegt darin, daß Länder mit hohem bzw. niedrigem Erkrankungsrisiko sich nicht nur durch Ernährungsgewohnheiten der Einwohner unterscheiden, sondern durch viele zusätzliche Faktoren. Länder mit einer niedrigen Mortalität an malignen Tumoren des Dickdarms sind mit wenigen Ausnahmen wie z.B. Japan, wirtschaftlich unterentwickelt. Deshalb wird ein beliebiger anderer Faktor, der mit dem Ausmaß der Industrialisierung verbunden ist, ähnlich gut mit der Häufigkeit kolorektaler Neubildungen korreliert sein.

In einer Studie der WHO über die medikamentöse Senkung des Serumcholesterinspiegels mit Clofibrat war in der behandelten Gruppe die Gesamtmortalität signifikant höher als in der Plazebogruppe (21). Bei der weiteren Unterteilung hinsichtlich der Todesursachen fand sich eine Erhöhung der Mortalität an malignen Tumorerkrankungen, die jedoch nicht statistisch signifikant war (22). Es blieb dabei unklar, ob dies ein Effekt des gesenkten Cholesterinspiegels, eine spezifische Medi-

kamentennebenwirkung oder Zufall war. In anderen Fall-Kontroll-Studien, in denen mittels diätetischer Maßnahmen der Serumcholesterinspiegel gesenkt wurde, konnte kein Anstieg der Inzidenz und Mortalität an malignen Tumoren verifiziert werden.

Erhärtet wird die Lipid-Theorie der Entstehung des kolorektalen Karzinoms durch tierexperimentelle Befunde. Eine erhöhte Fettaufnahme ist bei den meisten Tieren, die mit Azoxymethan bzw. Dimethylhydrazin zur Induktion kolorektaler Tumoren behandelt wurden, kokarzinogen (13, 102, 113, 114). Es spielte dabei zumeist keine Rolle, ob es sich um tierische oder pflanzliche Fette handelte (113, 114). Ein Autor fand nur dann eine erhöhte Tumorrates, wenn mehrfach ungesättigte Fettsäuren verfüttert wurden (13). Je länger die Tiere Futter mit einem hohen Fettanteil bekamen, um so häufiger wurden intestinale Tumoren gefunden, sogar noch wenn die Tiere erst Wochen nach der chemischen Tumor-induktion fetthaltigeres Futter bekamen (14).

4.3.2.2.1.2 Pathogenetische Mechanismen

Diese Beobachtungen stimmen überein mit der Theorie, daß die Karzinogenese im Dickdarm ein Mehrschritt-Prozeß ist, bei dem der erste Schritt möglicherweise eine durch das Karzinogen hervorgerufene Mutation ist, die dann in einem zweiten Schritt durch eine Vielzahl von Stoffen, die allein nicht karzinogen sein müssen, sich manifestiert (82). Für den zweiten Schritt ist die Anwesenheit des Karzinogens nicht mehr notwendig, obwohl es den Prozeß beschleunigen kann.

Es wurden mehrere Mechanismen vorgeschlagen, auf welche Weise diätetisches Fett das Auftreten maligner

Neubildungen im Dickdarm fördern könnte.

Sowohl beim Menschen (109, 115), als auch beim Tier (111), verursacht eine fettreiche Ernährung eine Erhöhung der Exkretion von Gallensäuren bzw. eine erhöhte Gallensäurekonzentration im Dickdarm. Die Bakterienflora des Kolons, die ebenso von der Art der Diät abhängig ist, wandelt nun diese vermehrt anfallenden biliären Steroide in Kokarzinogene und möglicherweise sogar Karzinogene um (49, 51). Auch Nahrungsbestandteile selbst können diesem Prozeß unterliegen (51).

Bevölkerungen mit einer hohen Inzidenz an kolorektalem Karzinom weisen eine hohe Konzentration an Gallensäuren und neutralen Steroiden im Dickdarm auf (51, 92, 116). Desweiteren konnten charakteristische Unterschiede in der Zusammensetzung der Bakterienflora zwischen Populationen mit verschiedenen Inzidenzraten festgestellt werden (52). Im Gegensatz zu diesen internationalen Studien, die sehr einheitliche Ergebnisse liefern, sind die Studien mit einzelnen Gruppen von Patienten widersprüchlich. Manche Autoren fanden bei Patienten mit Dickdarmkarzinom erhöhte (53, 112, 117), andere normale (63, 91, 93), manche sogar erniedrigte (94) Konzentrationen an Gallensäuren und neutralen Steroiden in den Fäzes, was durch die meist niedrigen Fallzahlen und durch unterschiedliche individuelle Sensitivität gegenüber Umweltfaktoren, die zur Tumorentwicklung beitragen, erklärt werden könnte (50).

Diese Erhöhung der Gallensäurekonzentration im Dickdarm konnte auch bei Patienten mit adenomatösen Polypen gezeigt werden (117), doch blieb diese Feststellung nicht unwidersprochen (125). Eine andere Studie zeigte, daß bei Patienten mit Dickdarmadenomen die Desoxycholsäure-Absorption als Kennzeichen für eine erhöhte Exposition der Mukosa gegenüber Gallen-

säure-Metaboliten erhöht war (138). Die Beobachtung, daß Patienten mit einer lang zurückliegenden Cholecystektomie etwas häufiger kolorektale Adenome hatten (80), liegt im Einklang mit der Hypothese, daß Gallensäuren mit der Adenomrate verbunden sind. Ein Anstieg der sekundären Gallensäuren, der als Marker für die Entstehung von Dickdarmtumoren angesehen wird (117), wird auch bei Patienten nach Cholecystektomie gefunden (47).

Die Beziehung zwischen kolorektalen Karzinomen und Cholecystektomie ist jedoch noch nicht befriedigend geklärt (77, 128, 131, 132), da die Resultate verschiedener Studien konträr sind und auch Tierexperimente mit Cholecystektomie widersprüchlich blieben.

Im Tierexperiment läßt sich ganz klar demonstrieren, daß Gallensäuren die Karzinogenese fördern. Wird durch verschiedene experimentelle Methoden die Gallensäurekonzentration im Dickdarm erhöht (19, 95), verkürzt sich die Latenzperiode bzw. erhöht sich die Anzahl der malignen Tumoren der mit verschiedenen Karzinogenen behandelten Tiere. Der Tumor-verstärkende Effekt der Gallensäuren könnte über eine erhöhte Proliferationsrate der Mukosazellen vermittelt werden (32, 107), die wohl als Kompensationsmechanismus für eine dosisabhängige Zerstörung der Kolonmukosa durch die Gallensäuren (8, 40, 129) eintritt.

Ein weiterer denkbarer Mechanismus, durch den diätetisches Fett das Karzinomrisiko erhöhen könnte, ist dessen in vivo Peroxidation durch freie Radikale, die entweder durch normale Stoffwechselfvorgänge entstehen, oder als toxische Bestandteile mit in den Körper aufgenommen werden (12). Im Tierversuch ist die Lipid-Peroxidation proportional zur Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren, kann jedoch durch andere Nahrungsbestandteile wie z.B. Vitamin E oder Selen ge-

hemmt werden (126). Die entstehenden Peroxide könnten zu einer Zerstörung von Makromolekülen wie z.B. der DNA führen und so mit der Entstehung von Dickdarmkarzinom oder auch anderen Karzinomen verbunden sein (4). Demnach wäre ein erhöhtes Karzinomrisiko durch vermehrte Aufnahme ungesättigter Fettsäuren erst bei gleichzeitigem Mangel an Antioxidantien gegeben.

4.3.2.2.1.3 Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels

Diätetische Fette bestimmen nicht nur die Zusammensetzung des Darminhaltes, sondern beeinflussen auch die Cholesterinkonzentration im Serum (3, 24). Es wurden verschiedene Arten von Studien durchgeführt, um die Abhängigkeit des Serumcholesterins von der Ernährung zu untersuchen. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen diätetischen Veränderungen und Veränderungen des Serumcholesterinspiegels wurde in Studien, die unter genau kontrollierten Ernährungsbedingungen durchgeführt wurden (70, 71, 72, 73), aber auch in unter Alltagsbedingungen durchgeführten Studien (96) festgestellt. Jedoch in sorgfältig geplanten und ausgeführten cross-sectional Studien (65, 100, 101) wurden Korrelationskoeffizienten zwischen Serumcholesterinspiegel und diätetischen Faktoren von nahezu Null gefunden. Aufgrund dieser Studien muß aber ein Zusammenhang zwischen Diät und der Höhe des Serumcholesterins nicht notwendigerweise verneint werden. In einer kürzlich veröffentlichten mathematischen Untersuchung (57) konnte gezeigt werden, daß eine cross-sectional Studie diesbezüglich eine geringe Aussagekraft besitzt. Ein anderes Problem ist, daß die Angaben zur Ernährung, die in solchen Studien auf Fragebögen ba-

sieren, zu ungenau sind, um einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Fettaufnahme und dem Serumcholesterinspiegel erwarten zu lassen (69).

Verschiedene Arten von Fetten haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Serumcholesterinspiegel. Neben diätetischem Cholesterin erhöhen gesättigte Fettsäuren wie Myristinsäure und Palmitinsäure, die vor allem in Milch und Milchprodukten, aber auch im Fleisch vorhanden sind, das Serumcholesterin (41, 73), hingegen mehrfach ungesättigte Fettsäuren, hauptsächlich Linolsäure, senken den Serumcholesterinspiegel (70). Die Höhe des Cholesterinverzehrs muß sich jedoch nicht nach der Art einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Höhe des Serumcholesterins widerspiegeln, denn es existieren verschiedene Reaktionsmöglichkeiten des Organismus auf diätetisches Cholesterin: Unterdrückung der Cholesterinsynthese in der Leber oder Erhöhung der biliären Steroid-Exkretion (11, 98, 106).

Wenn nun ein erhöhter Fettverzehr, wie bereits erwähnt, über einen Anstieg der Gallensäurekonzentration im Dickdarm mit der Häufigkeit kolorektaler Adenome und Karzinome verbunden ist, andererseits aber durch ein vermehrtes diätetisches Fettangebot ein Anstieg des Serumcholesterinspiegels bewirkt wird, könnte durch eine Kombination dieser beiden Bedingungen die in unserer Studie beobachtete positive Korrelation zwischen der Höhe des Serumcholesterins und der Adenomhäufigkeit zustande kommen.

Geht man davon aus, daß der Fettverzehr von kausaler Bedeutung für das Dickdarmkarzinom ist, möchte man annehmen, daß alle Bevölkerungsgruppen, die sich fettreich ernähren, auch eine hohe Inzidenzrate an kolorektalem Karzinom haben. Dies trifft jedoch nicht uneingeschränkt zu (110).

4.3.2.2.2 Faseranteil der Nahrung

4.3.2.2.2.1 Pathogenetische Mechanismen

Es wurde deshalb eine zusätzliche Hypothese aufgestellt. Eine Ernährung mit einem niedrigen Faseranteil führt zu einem verringerten Stuhlvolumen und zu einer langsameren Passage. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, daß Bakterien durch Einwirkung auf den Darminhalt Karzinogene produzieren und ermöglicht es diesen gebildeten Karzinogenen länger auf die Darmwand einzuwirken (49). Epidemiologische Beobachtungen stimmen gut mit dieser Hypothese überein. Ein hoher Faseranteil in der Nahrung scheint vor einer Erkrankung an kolorektalen Adenomen und Karzinomen zu schützen, denn in Ländern, in denen die Erkrankungsrate an Neoplasien des Dickdarms gering ist, ernähren sich die Einwohner hauptsächlich von Stärkeprodukten wie Getreide (7, 15, 55, 78). Es wäre jedoch möglich, daß verschiedene Arten von Fasern, durch deren unterschiedliche Verdaulichkeit und durch deren unterschiedliche Beeinflussung des Stuhlvolumens bzw. dessen Dichte, diesen Vorgang der Karzinogenese auf verschiedene Art und Weise modifizieren könnten. Tatsächlich wurde in Tierexperimenten gefunden, daß der protektive Effekt diätetischer Fasern gegenüber der Erkrankung an Dickdarmkarzinom abhängig ist von der Art der Faser (8, 37). In Fall-Kontroll-Studien beim Menschen hatten sich Patienten mit Dickdarmkarzinom in der Regel faserärmer ernährt als Patienten der Kontrollgruppe (30, 87), es gibt aber auch Autoren, die dieses Ergebnis nicht bestätigen konnten (58, 104). Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Meinungen ist möglicherweise das

Problem der Definition des Begriffs Faser und der Quantifizierung dessen Anteils in der Nahrung.

Der Faseranteil der Nahrung scheint aber auch, neben anderen diätetischen Faktoren, für die Zusammensetzung der Bakterienflora des Darmes verantwortlich zu sein (15). Diese veränderte Flora könnte nun in besonderem Maße die Bildung von Karzinogenen fördern. So wurden z.B. bei Engländern, die eine hohe Inzidenzrate an kolorektalem Karzinom haben, im Vergleich zu ugandischen Staatsbürgern vermehrt Bifidobakterien und Bacteroides in den Fäzes gefunden, wohingegen der Anteil an Streptokokken und Laktobazillen vermindert war (5). Bacteroides sind sehr aktiv im Abbau von Gallensalzen und es wird angenommen, daß sie Karzinogene produzieren können.

Andere Autoren postulieren einen diätetischen Effekt weniger auf die Zusammensetzung der Bakterienflora, als auf deren metabolische Aktivität (123). Risikopopulationen für Dickdarmkarzinom wie Nord-Amerikaner oder West-Europäer, wiesen in ihren Stuhlproben mehr Bakterienkolonien mit einer 7-alpha-Dehydroxylase als Vergleichsgruppen auf (52). Dieses Enzym ist bei der Umwandlung von primären in sekundäre Gallensäuren beteiligt (136), wobei sekundäre Gallensäuren von einigen Autoren, wie bereits erwähnt, als ätiologischer Faktor in der Entstehung des kolorektalen Karzinoms betrachtet werden (117). In Fall-Kontroll-Studien hatten Dickdarmkarzinompatienten eine signifikant höhere 7-alpha-Dehydroxylase-Aktivität in ihren Fäzes als Kontrollpersonen (84). Diese erhöhte Enzymaktivität wurde auch bei Patienten mit Dickdarmpolypen gefunden (83).

4.3.2.2.2 Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels

Bevölkerungen mit einer faserreichen Ernährung (23, 134), wie auch Vegetarier (16), haben charakteristischerweise einen niedrigeren Serumcholesterinspiegel. In kontrollierten Studien hatte die Verabreichung einer gemischten faserreichen Kost, die unter anderem Weizenkleie enthielt, einen nicht einheitlichen Effekt auf das Serumcholesterin und schien die fäkale Gallensäureausscheidung konstant zu lassen oder auch zu vermindern (85, 108, 135). Eine verminderte Gallensäure-Exkretion konnte besonders bei Patienten mit anfänglich hoher Ausscheidung gefunden werden und zwar verbunden mit einer niedrigeren Cholesterinsynthese (127). Im Gegensatz hierzu verursachte z.B. Pektin eine Erniedrigung des Serumcholesterinspiegels (59, 67, 85) durch erhöhte Elimination als fäkale Gallensäuren (67).

Der Serumcholesterinspiegel wird, wie hieraus ersehen werden kann, durch ähnliche Ernährungsweisen, die für die Karzinogenese maligner Dickdarntumoren verantwortlich gemacht werden, beeinflusst. Die Schlußfolgerungen, die man aus Ernährung und Karzinomerkrankung bzw. ihrer Beziehung zueinander aufstellen kann, sind jedoch begrenzt, denn die Ernährung ist ein ziemlich komplexes Phänomen. Sie setzt sich zusammen aus Nährstoffen, Konservierungsmitteln, Farbzusätzen und Rückständen von Düngemitteln oder sonstigen Umweltgiften. Ferner ist sie möglicherweise kontaminiert mit bestimmten Bakterien, Viren oder Pilzen. Es ist deshalb schwierig zu sagen, welcher Anteil in welchem Ausmaß für die Karzinogenese, sei es auf direktem oder indirektem Weg, verantwortlich ist.

4.4 Übereinstimmung eigener Ergebnisse mit denen bereits veröffentlichter Studien

Um die Wertigkeit unserer Studie zu demonstrieren, wurde die Prävalenz adenomatöser Polypen in Abhängigkeit von einigen Variablen, über die in der Literatur bereits berichtet wurde (6, 36, 44, 105, 120, 124, 130) und die allgemein anerkannt sind, überprüft. Diese Variablen wurden bereits vor der statistischen Analyse ausgewählt und stellen nicht ein Zufallsergebnis nach Austesten aller möglichen Variablen dar. Wie in mehreren Autopsie-Studien gezeigt werden konnte (36, 44, 120, 124, 130), steigt die Adenomrate im Dickdarm mit dem Alter sowohl bei Männern als auch bei Frauen. In unserer Endoskopie-Studie war das Alter der Hauptrisikofaktor für die Prävalenz kolorektaler Adenome. In den meisten Studien hatten Männer häufiger Adenome als Frauen (6, 36, 44, 105, 120, 130), wenngleich die Unterschiede oft gering und nicht statistisch signifikant waren. In unserer Studie war die Geschlechterdifferenz für die Gesamtheit der Adenomträger signifikant, am deutlichsten in der Altersgruppe von 59 - 67 Jahren vorhanden und verschwand nahezu in der ältesten Gruppe der über 67-jährigen (Abbildung 1). Nach Berücksichtigung des Gewichts schwächte sich jedoch der Unterschied in der Adenomhäufigkeit zwischen Männern und Frauen ab, was bedeuten würde, daß die erhöhte Prävalenz von adenomatösen Polypen im Dickdarm bei Männern teilweise durch ihr höheres Körpergewicht von im Durchschnitt 12 kg in unserer Studie bedingt war. Wir fanden eine positive Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Häufigkeit von Adenomen (Abbildung 2). Eine ähnliche Beziehung wurde auch von anderen

Autoren aufgezeigt (36). In einer prospektiven Studie über die Mortalität in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurde bei Patienten mit einem Übergewicht von mehr als 40% eine erhöhte Mortalität an kolorektalen Karzinomen festgestellt (75). Andere Autoren verneinten eine solche Beziehung (48). Noch widersprüchlicher wurden die Ergebnisse, wenn Rektum- und Kolonkarzinom getrennt betrachtet wurden (144).

Die Meinung, daß die meisten Polypen im distalen Abschnitt des Dickdarms entstehen, da in dieser Region die überwiegende Anzahl der Karzinome lokalisiert ist, wird durch mehrere Studien unterstützt (81, 105, 137). Dies würde auch für die Gültigkeit der Adenom-Karzinom-Sequenz (89) sprechen. In unserer Studie konnte jedoch ein Lokalisationswechsel mit dem Alter festgestellt werden. In der jüngeren Altersgruppe befanden sich die Adenome häufiger im Sigma, während bei älteren Patienten bevorzugt das rechte Hemikolon befallen war (Abbildung 5). Zwei Autopsie-Studien aus Norwegen bestätigen unsere Ergebnisse. Sie finden bei jungen Patienten gehäuft Adenome im Sigma und Rektum (36, 130). Entsprechend der langen Zeitspanne, die gewöhnlich für eine maligne Umwandlung von Dickdarmadenomen notwendig ist (31, 89), könnte man annehmen, daß Adenome, die in jüngeren Jahren entstehen, mit einer größeren Wahrscheinlichkeit maligne entarten und somit auch die Karzinome im distalen Dickdarm häufiger sind. Gemäß dem späten Auftreten der Adenome im proximalen Kolon ist dort ein Häufigkeitsanstieg der Kolonkarzinome bei sehr alten Patienten zu verzeichnen (61). Unsere Studie steht hiermit also nicht im Gegensatz zur Adenom-Karzinom-Sequenz, sondern unterstützt diese sogar noch.

Außer in den obengenannten Punkten steht unsere Studie auch in Einklang mit Autopsie-Studien in Risikobevöl-

kerungsgruppen für kolorektale Adenome was die Durchschnittsgröße, den Atypiegrad und die Histologie betrifft. Geringe Differenzen können durch eine Autolyse von Adenomen in Autopsie-Studien erklärt werden, ein Problem, das in unserer Studie nicht auftritt.

4.5 Schlußfolgerungen

Unsere Ergebnisse sprechen nicht gegen den Grundsatz der öffentlichen Gesundheitspolitik, einen erhöhten Serumcholesterinspiegel zu senken, was durch ein erhöhtes Dickdarmkarzinomrisiko bei niedrigem Serumcholesterin ja in Frage gestellt worden wäre. Wir sind nicht der Meinung, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen Serumcholesterin und kolorektalen Neoplasien belegt werden kann, wenngleich dies auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Vielmehr schlagen wir vor, den Serumcholesterinspiegel als einen Parameter für das Risiko benigner Neoplasien im Dickdarm zu betrachten.

5. Zusammenfassung

Kürzlich wurde von mehreren unabhängigen Arbeitsgruppen über eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Serumcholesterins und der Häufigkeit von Karzinomen im Dickdarm berichtet. Wir untersuchten daher, unter der Annahme einer Adenom-Karzinom-Sequenz, die Häufigkeit von Adenomen im Dickdarm in Abhängigkeit vom Serumcholesterin.

Dabei zeigt sich mit steigendem Serumcholesterin eine zunehmende Häufigkeit von kolorektalen Adenomen. Die bereits bekannte Abhängigkeit der Dickdarmadenomprävalenz von Alter, Geschlecht und Gewicht konnte bestätigt werden. Die gefundene positive Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und der Häufigkeit von Dickdarmadenomen bleibt auch nach Berücksichtigung von Alter und Geschlecht bestehen, jedoch auf einem niedrigeren Signifikanzniveau. Bei zusätzlicher Berücksichtigung des Gewichts war sie nur noch grenzwertig statistisch signifikant.

Auch für die Untergruppe von Adenomträgern mit erhöhtem Karzinomrisiko wurden prinzipiell die gleichen Ergebnisse gefunden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Adelstein A.M., Staszewski J., Muir C.S.: Cancer mortality in 1970-1972 among Polish-born migrants to England and Wales. Br. J. Cancer 40: 464-475, 1979.
- 2 Adlersberg D., Schaefer L.E., Steinberg A.G., Wang C.I.: Age, sex, serum lipids, and coronary atherosclerosis. J. Am. Med. Assoc. 162: 619-622, 1956.
- 3 Ahrens E.H., Hirsch J., Insull W., Tsaltas T.T., Blomstrand R., Peterson M.L.: The influence of dietary fats on serum-lipid levels in man. Lancet 1: 943-953, 1957.
- 4 Ames B.N.: Dietary carcinogens and anticarcinogens. Science 221: 1256-1264, 1983.
- 5 Aries V., Crowther J.S., Drasar B.S., Hill M.J., Williams R.E.O.: Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. Gut 10: 334-335, 1969.
- 6 Arminski T.C., Mc Lean D.W.: Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1.000 autopsy examinations. Dis. Colon Rectum 7: 249-261, 1964.
- 7 Armstrong B., Doll R.: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int. J. Cancer 15: 617-631, 1975.
- 8 Asp N.G., Bauer H., Dahlqvist A., Fredlund P., Öste R.: Dietary fibre and experimental colon cancer in the rat. Nutr. Cancer 1: 70-73, 1979.
- 9 Barclay M., Skipski V.P.: Lipoproteins in relation to cancer. Progr. Pharmacol. 10: 76-111, Karger, Basel 1975.

- 10 Beaglehole R., Foulkes M.A., Prior I.A.M., Eyles E.F.: Cholesterol and mortality in New Zealand Maoris. *Br. Med. J.* 1: 285-287, 1980.
- 11 Bhattathiry E.P.M., Siperstein M.D.: Feedback control of cholesterol synthesis in man. *J. Clin. Invest.* 42: 1613-1618, 1963.
- 12 Bieri J.G., Corash L., Hubbard V.S.: Medical use of Vitamin E. *N. Eng. J. Med.* 308: 1063-1071, 1983.
- 13 Broitman S.A., Vitale J.J., Vavrousek-Jakuba E., Gottlieb L.S.: Polyunsaturated fat, cholesterol and large bowel tumorigenesis. *Cancer* 40: 2455-2463, 1977.
- 14 Bull A.W., Soullier B.K., Wilson P.S., Hayden M.T., Nigro N.D.: Promotion of azoxymethane-induced intestinal cancer by high-fat diet in rats. *Cancer Res.* 39: 4956-4959, 1979.
- 15 Burkitt D.P.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 28: 3-13, 1971.
- 16 Burslem J., Schonfeld G., Howald M.A., Weidman S.W., Miller J.P.: Plasma apoprotein and lipoprotein lipid levels in vegetarians. *Metabolism* 27: 711-719, 1978.
- 17 Cambien F., Ducimetiere P., Richard J.: Total serum cholesterol and cancer mortality in a middle-aged male population. *Am. J. Epidemiol.* 112: 388-394, 1980.
- 18 Camilleri M., Murphy R., Chadwick V.S.: Dose-related effects of chenodeoxycholic acid in the rabbit colon. *Dig. Dis. Sci.* 25: 433-438, 1980.
- 19 Chomchai C., Bhadrachari N., Nigro N.D.: The effect of bile on the induction of experimental intestinal tumors in rats. *Dis. Colon & Rectum* 17: 310-312, 1974.

- 20 Committee on Diet, Nutrition and Cancer. National Research Council. Diet, nutrition and cancer. Washington D.C.: National Academy Press, 1982.
- 21 Committee of Principal Investigators: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br. Heart J. 40: 1069-1118, 1978.
- 22 Report of the Committee of Principal Investigators: WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Lancet 2: 379-385, 1980.
- 23 Connor W.E., Cerqueira M.T., Connor R.W., Wallace R.B., Malinow R., Casdorph H.R.: The plasma lipids, lipoproteins, and diet of the Tarahumara Indians of Mexico. Am J. Clin. Nutr. 31: 1131-1142, 1978.
- 24 Connor W.E., Hodges R.E., Bleiler R.E.: The serum lipids in men receiving high cholesterol and cholesterol-free diets. J. Clin. Invest. 40: 894-901, 1961.
- 25 Correa P.: Nutrition and cancer: Epidemiologic correlations. In: Newell G.R., Ellison N.M. (ed): Nutrition and cancer: Etiology and Treatment. New York. Raven Press, 1-10, 1981.
- 26 Correa P.: The pathogenesis of colorectal cancer. Morson B.C. (ed) Major problems in pathology. Vol 10, 126. Philadelphia W.B. Saunders 1978.
- 27 Correa P., Strong J.P., Johnson W.D., Pizzolato P., Haenszel W.: Atherosclerosis and polyps of the colon. Quantification of precursors of coronary heart disease and colon cancer. J. Chron. Dis. 35: 313-320, 1982.

- 28 Cox D.R.: The analysis of binary data. London. Methuen and Co. 1-29, 1970.
- 29 Cruse P., Lewin M., Clark C.G.: Dietary cholesterol is co-carcinogenic for human colon cancer. *Lancet* 1: 752-755, 1979.
- 30 Dales L.G., Friedman G.D., Ury H.K., Grossman S., Williams S.R.: A case-control study of relationships of diet and other traits to colorectal cancer in American blacks. *Am. J. Epidemiol.* 109: 132-144, 1978.
- 31 Day D.W., Morson B.C.: The adenoma-carcinoma sequence. In: Morson B.C. (ed). The pathogenesis of colorectal cancer. Philadelphia. W.B. Saunders, 58-71, 1978.
- 32 Deschner E.E., Cohen B.I., Raicht R.F.: Acute and chronic effect of dietary cholic acid on colonic epithelial cell proliferation. *Digestion* 21: 290-296, 1981.
- 33 Dixon W.J. (ed): BMDP. Statistical software. Barkley, Los Angeles, London, 1981.
- 34 Drasar B.S., Irving D.: Environmental factors and cancer of the colon and breast. *Br. J. Cancer* 27: 167-172, 1973.
- 35 Dyer A.R., Stamler J., Paul O., Shekelle R.B., Schoenberger J.A., Berkson D.M., Lepper M., Collette P., Shekelle S., Lindberg H.A.: Serum cholesterol and risk of death from cancer and other causes in three Chicago epidemiological studies. *J. Chron. Dis.* 34: 249-260, 1981.
- 36 Eide T.J., Stalsberg H.: Polyps of the large intestine in northern Norway. *Cancer* 42: 2839-2848, 1978.

- 37 Fleiszer D., Murray D., Mac Farlane J., Brown R.A.: Protective effect of dietary fibre against chemically induced bowel tumours in rats. *Lancet* 2: 552-553, 1978.
- 38 Garcia-Palmieri M.R., Sorlie P.D., Costas R., Havlik R.J.: An apparent inverse relationship between serum cholesterol and cancer mortality in Puerto Rico. *Am J. Epidemiol.* 114: 29-40, 1981.
- 39 Gilbert H.S., Ginsberg H., Fagerstrom R., Brown W.V.: Characterization of hypocholesterolemia in myeloproliferative disease. Relation to disease manifestations and activity. *Am. J. Med.* 71: 595-602, 1981.
- 40 Gordon S.J., Kinsey M.D., Magen J.S., Joseph R.E., Kowlessar O.D.: Structure of bile acids associated with secretion in the rat cecum. *Gastroenterology* 77: 38-44, 1979.
- 41 Grande F., Anderson J.T., Keys A.: Diets of different fatty acid composition producing identical serum cholesterol levels in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 25: 53-60, 1972.
- 42 Gregor O., Toman R., Prušová F.: Gastrointestinal cancer and nutrition. *Gut* 10: 1031-1034, 1969.
- 43 Haenszel W., Berg J.W., Segi M., Kurihara M., Locke F.B.: Large bowel cancer in Hawaiian Japanese. *J. Natl. Cancer Inst.* 51: 1765-1779, 1973.
- 44 Haghighi P., Nasr K., Mohalletee E.A., Ghassemi H., Sadri S., Nabizadeh I., Sheikholeslami M.H., Mostafavi N.: Colorectal polyps and carcinoma in Southern Iran. *Cancer* 39: 274-278, 1977.
- 45 Hankin J.H., Nomura A., Rhoads G.G.: Dietary patterns among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res.* 35: 3259-3264, 1975.

- 46 Henry L.G., Condon R.E., Schulte W.J., Aprahamian C., De Cosse J.J.: Risk of recurrence of colon polyps. *Ann. Surg.* 182: 511-515, 1975.
- 47 Hepner G.W., Hofmann A.F., Malagelada J.R., Szczepanik P.A., Klein P.D.: Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients. *Gastroenterology* 66: 556-564, 1974.
- 48 Higginson J.: Etiological factors in gastrointestinal cancer in man. *J. Natl. Cancer Inst.* 37: 527-545, 1966.
- 49 Hill M.J.: Colon cancer: a disease of fibre depletion or of dietary excess? *Digestion* 11: 289-306, 1974.
- 50 Hill M.J.: Genetic and environmental factors in human colorectal cancer. In: Malt R.A., Williamson R.C.N. (eds): *Colonic carcinogenesis*. MTP Press Limited. Lancaster, Boston, The Hague 73-79, 1982.
- 51 Hill M.J., Aries V.C.: Faecal steroid composition and its relationship to cancer of the large bowel. *J. Pathol.* 104: 129-139, 1971.
- 52 Hill M.J., Crowther J.S., Drasar B.S., Hawksworth G., Aries V., Williams R.E.O.: Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. *Lancet* 1: 95-100, 1971.
- 53 Hill M.J., Drasar B.S., Williams R.E.O., Meade T.W., Cox A.G., Simpson J.E.P., Morson B.C.: Faecal bile-acids and clostridia in patients with cancer of the large bowel. *Lancet* 1: 535-539, 1975.
- 54 Howell M.A.: Diet as an etiological factor in the development of cancers of the colon and rectum. *J. Chron. Dis.* 28: 67-80, 1975.

- 55 International Agency for Research on Cancer. International Microecology Group. Dietary fibre, transittime, faecal bacteria, steroids, and colon cancer in two Scandinavian populations. *Lancet* 2: 207-211, 1977.
- 56 International Collaborative Group: Circulating cholesterol level and risk of death from cancer in men aged 40 to 69 years. *JAMA* 248: 2853-2859, 1982.
- 57 Jacobs D.R., Anderson J.T., Blackburn H.: Diet and serum cholesterol. Do zero correlations negate the relationship? *Am. J. Epidemiol.* 110: 77-87, 1979.
- 58 Jain M., Cook G.M., Davis F.G., Grace M.G., Howe G.R., Miller A.B.: A case-control study of diet and colorectal cancer. *Int. J. Cancer* 26: 757-768, 1980.
- 59 Jenkins D.A.J.: Action of dietary fiber in lowering fasting serum cholesterol and reducing post-prandial glycemia: gastrointestinal mechanism: In: Carlson L.A. et al (eds). International Conference on Atherosclerosis. Raven Press 173, 1978.
- 60 Jolliffe N., Archer M.: Statistical associations between international coronary heart disease death rates and certain environmental factors. *J. Chron. Dis.* 9: 636-652, 1959.
- 61 de Jong U.W., Day N.E., Muir C.S., Barclay T.H.C., Bras G., Foster F.H., et al: The distribution of cancer within the large bowel. *Int. J. Cancer* 10: 463-477, 1972.
- 62 Kagan A., Mc Gee D.L., Yano K., Rhoads G.G., Nomura A.: Serum cholesterol and mortality in a Japanese-American population. *Am. J. Epidemiol.* 114: 11-20, 1981.

- 63 Kaibara N., Sasaki T., Ikeguchi M., Koga S., Ikawa S.: Fecal bile acids and neutral sterols in Japanese with large bowel carcinoma. *Oncology* 40: 255-258, 1983.
- 64 Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T., Mc Namara P.M.: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Int. Med.* 74: 1-12, 1971.
- 65 Kannel W.B., Gordon T. (eds): The Framingham Study - an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Section 24: The Framingham Diet Study: Diet and the regulation of serum cholesterol. Washington D.C., U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1970.
- 66 Kark J.D., Smith A.H., Hames C.G.: The relationship of serum cholesterol to the incidence of cancer in Evans County, Georgia. *J. Chron. Dis.* 33: 311-322, 1980.
- 67 Kay R.M., Truswell A.S.: Effects of citrus pectin on blood lipids and fecal steroid excretion in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 30: 171-175, 1977.
- 68 Keys A.: (ed) Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 40 (suppl. I): 1-211, 1970.
- 69 Keys A.: Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 351-359, 1984.
- 70 Keys A., Anderson J.T., Grande F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. I. Iodine value of dietary fat versus 2 S-P. *Metabolism* 14: 747-758, 1965.
- 71 Keys A., Anderson J.T., Grande F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. II. The effect of cholesterol in the diet. *Metabolism* 14: 759-765, 1965.

- 72 Keys A., Anderson J.T., Grande F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. III. Differences among individuals. *Metabolism* 14: 766-775, 1965.
- 73 Keys A., Anderson J.T., Grande F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14: 776-787, 1965.
- 74 Kozarevic D.J., Mc Gee D.L., Vojvodic N., Gordon T., Racic Z., Zukel W., Dawber T.: Serum cholesterol and mortality: The Yugoslavia Cardiocascular Disease Study. *Am. J. Epidemiol.* 114: 21-28, 1981.
- 75 Lew. E.A., Garfinkel L.: Variations in mortality by weight among 750.000 men and women. *J. Chron. Dis.* 32: 563-576, 1979.
- 76 Lilienfeld A.M.: Reviews and Commentary. The humean fog: cancer and cholesterol. *Am. J. Epidemiol.* 114: 1-4, 1981.
- 77 Linos D.A., Beard C.M., O'Fallon W.M., Dockerty M.B., Beart R.W., Kurland L.T.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon. *Lancet* 2: 379-381, 1981.
- 78 Liu K., Moss D., Persky V., Stamler J., Garside D., Soltero I.: Dietary cholesterol, fat, fibre, and colon cancer mortality. An analysis of international data. *Lancet* 2: 782-785, 1979.
- 79 Macy M., Okano Y., Sardin A.D., Avila E.M., Harmony J.A.K.: Suppression of lymphocyte activation by plasma lipoproteins. *Cancer Res.* 43 (suppl.): 2496-2502, 1983.
- 80 Mannes G.A., Weinzierl M., Stellaard F., Thieme C., Wiebecke B., Paumgartner G.: Adenomas of the large intestine after cholecystectomy. *Gut* 25: 863-866, 1984.

- 81 Martin J.D., Sutton G.: Present status of polyps of the colon: classification and malignant potential. *Amer. Surg.* 31: 551-558, 1965.
- 82 Maskens A.P.: Confirmation of the two-step nature of chemical carcinogenesis in the rat colon adenocarcinoma model. *Cancer Res.* 41: 1240-1245, 1981.
- 83 Mastromarino A.J., Reddy B.S., Wynder E.L.: Fecal profiles of anaerobic microflora of large bowel cancer patients and patients with nonhereditary large bowel polyps. *Cancer Res.* 38: 4458-4462, 1978.
- 84 Mastromarino A., Reddy B.S., Wynder E.L.: Metabolic epidemiology of colon cancer: enzymic activity of fecal flora. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1455-1460, 1976.
- 85 Miettinen T.A.: Effects of dietary fibre on ion-exchange resins on cholesterol metabolism in man. In: Carlson L.A. et al (eds). *International Conference on Atherosclerosis*. Raven Press 193, 1978.
- 86 Miller S.R., Tartter P.I., Papatestas A.E., Slater G., Aufses A.H.: Serum cholesterol and human colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 67: 297-300, 1981.
- 87 Modan B., Barell V., Lubin F., Modan M., Greenberg R.A., Graham S.: Low-fiber intake as an etiologic factor in cancer of the colon. *J. Natl. Cancer Inst.* 55: 15-18, 1975.
- 88 Montoye H.J., Epstein F.H., Kjelsberg M.O.: Relationship between serum cholesterol and body fatness. *Am. J. Clin. Nutr.* 18: 397-406, 1966.
- 89 Morson B.C.: The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc. R. Soc. Med.* 67: 451-457, 1974.

- 90 Morson B.C., Sobin L.H.: Histological typing of intestinal tumours. International histological classification of tumours. Geneva: World Health Organization, no. 15, 1976.
- 91 Moskovitz M., White C., Barnett R.N., Stevens S., Russell E., Vargo D., Floch M.H.: Diet, fecal bile acids, and neutral sterols in carcinoma of the colon. Dig. Dis. Sci. 24: 746-751, 1979.
- 92 Mower H.F., Ray R.M., Shoff R., Stemmermann G.N., Nomura A., Glober G.A., Kamiyama S., Shimada A., Yamakawa H.: Fecal bile acids in two Japanese populations with different colon cancer risks. Cancer Res. 39: 328-331, 1979.
- 93 Mudd D.G., Mc Kelvey S.T.D., Norwood W., Elmore D.T., Roy A.D.: Faecal bile acid concentrations of patients with carcinoma or increased risk of carcinoma in the large bowel. Gut 21: 587-590, 1980.
- 94 Murray W.R., Blackwood A., Trotter J.M., Calman K.C., Mac Kay C.: Faecal bile acids and clostridia in the aetiology of colorectal cancer. Br. J. Cancer 41: 923-928, 1980.
- 95 Narisawa T., Magadia N.E., Weisburger J.H., Wynder E.L.: Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-Methyl-N'-nitro-N-nitrose-guanidine in rats. J. Natl. Cancer Inst. 53: 1093-1097, 1974.
- 96 National Diet-Heart Study Research Group: National Diet-Heart Study final report. Circulation 37: (suppl. 1), 1968.
- 97 National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Heart and Vascular Disease, National Institutes of Health: Summary report of the NHLBI cholesterol workshop. February 26-27, 1980.

- 98 Nestel P.J., Poyser A.: Changes in cholesterol synthesis and excretion when cholesterol intake is increased. *Metabolism* 25: 1591-1599, 1976.
- 99 Newberne P.M., Thurman G.B.: Lipids and the immune system. Report and recommendations. *Cancer Res.* 41: 3803-3804, 1981.
- 100 Nichols A.B., Ravenscroft C., Lamphiear D.E. et. al.: Daily nutritional intake and serum lipid levels. The Tecumseh Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1384-1392, 1976.
- 101 Nichols A.B., Ravenscroft C., Lamphiear D.E., Ostrander L.D.: Independence of serum lipid levels and dietary habits. The Tecumseh study. *JAMA* 236: 1948-1953, 1976.
- 102 Nigro N.D., Singh D.V., Campbell R.L., Pak M.S.: Effect of dietary beef fat on intestinal tumor formation by azoxymethane in rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 54: 439-442, 1975.
- 103 Petersson B., Trell E., Henningsen N.C., Hood B.: Risk factors for premature death in middle aged men. *Br. Med. J.* 288: 1264-1268, 1984.
- 104 Phillips R.L., Kuzma J.W., Lotz T.M.: Cancer mortality among comparable members versus non-members of the Seventh Day Adventist Church. In: Cairns J., Lyon J., Skolnick M. (ed). *Cancer incidence in defined populations. Banbury Report no. 4.* Cold Spring Harbor N.Y. Cold Spring Harbor Laboratory 1980.
- 105 Potet F., Soullard J.: Polyyps of the rectum and colon. *Gut* 12: 468-482, 1971.
- 106 Quintao E., Grundy S.M., Ahrens E.H.: Effects of dietary cholesterol on the regulation of total body cholesterol in man. *J. Lipid Res.* 12: 233-247, 1971.

- 107 Ranken R., Wilson R., Bealmear P.: Increased turnover of intestinal mucosal cells of germfree mice induced by cholic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 270-272, 1971.
- 108 Raymond T.L., Connor W.E., Lin D.S., Warner S., Fry M.M., Connor S.L.: The interaction of dietary fibers and cholesterol upon the plasma lipids and lipoproteins, sterol balance, and bowel function in human subjects. *J. Clin. Invest.* 60: 1429-1437, 1977.
- 109 Reddy B.S.: Diet and excretion of bile acids. *Cancer Res.* 41: 3766-3768, 1981.
- 110 Reddy B.S., Hedges A.R., Laakso K., Wynder E.L.: Metabolic epidemiology of large bowel cancer. *Cancer* 42: 2832-2838, 1978.
- 111 Reddy B.S., Mangat S., Sheinfil A., Weisburger J.H., Wynder E.L.: Effect of type and amount of dietary fat and 1,2-dimethylhydrazine on biliary bile acids, fecal bile acids, and neutral sterols in rats. *Cancer Res.* 37: 2132-2137, 1977.
- 112 Reddy B.S., Mastromarino A., Wynder E.L.: Further leads on metabolic epidemiology of large bowel cancer. *Cancer Res.* 35: 3403-3406, 1975.
- 113 Reddy B.S., Narisawa T., Vukusich D., Weisburger J.H., Wynder E.L.: Effect of quality and quantity of dietary fat and dimethylhydrazine in colon carcinogenesis in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151: 237-239, 1976.
- 114 Reddy B.S., Narisawa T., Weisburger J.H.: Effect of a diet with high levels of protein and fat on colon carcinogenesis in F 344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *J. Natl. Cancer Inst.* 57: 567-569, 1976.

- 115 Reddy B.S., Weisburger J.H., Wynder E.L.: Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *J. Nutr.* 105: 878-884, 1975.
- 116 Reddy B.S., Wynder E.L.: Large-bowel carcinogenesis: Fecal constituents of populations with diverse incidence rates of colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 50: 1437-1442, 1973.
- 117 Reddy B.S., Wynder E.L.: Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. *Cancer* 39: 2533-2539, 1977.
- 118 Rose G., Blackburn H., Keys A., Taylor H.L., Kannel W.B., Paul O., Reid D.D., Stamler J.: Colon cancer and blood cholesterol. *Lancet* 1: 181-183, 1974.
- 119 Rose G., Shipley M.J.: Plasma lipids and mortality: a source of error. *Lancet* 1: 523-526, 1980.
- 120 Sato E., Ouchi A., Sasano N., Ishidate T.: Polyps and diverticulosis of large bowel in autopsy population of Akita prefecture, compared with Miyagi. High risk for colorectal cancer in Japan. *Cancer* 37: 1316-1321, 1976.
- 121 Schlesselman J.J.: Case-control studies. New York Oxford: Oxford University Press 183-190, 1982.
- 122 Shu H.P., Nichols A.V.: Benzo(a)pyrene uptake by human plasma lipoproteins in vitro. *Cancer Res.* 39: 1224-1230, 1979.
- 123 Simon G.L., Gorbach S.L.: Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 86: 174-193, 1984.

- 124 Stemmermann G.N., Yatani R.: Diverticulosis and polyps of the large intestine. *Cancer* 31: 1260-1270, 1973.
- 125 Tanida N., Hikasa Y., Shimoyama T., Setchell K.D.R.: Comparison of faecal bile acid profiles between patients with adenomatous polyps of the large bowel and healthy subjects in Japan. *Gut* 25: 824-832, 1984.
- 126 Tappel A.L.: Vitamin E and selenium protection from in vivo lipid peroxidation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 355: 18-31, 1980.
- 127 Tarpila S., Miettinen T.A., Metsäranta L.: Effects of bran on serum cholesterol, faecal mass, fat, bile acids and neutral sterols, and biliary lipids in patients with diverticular disease of the colon. *Gut* 19: 137-145, 1978.
- 128 Turunen M.J., Kivilaakso E.O.: Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy. *Ann. Surg.* 194: 639-641, 1981.
- 129 Vahouny G.V., Cassidy M.M., Lightfoot F., Grau L., Kritchevsky D.: Ultrastructural modifications of intestinal and colonic mucosa induced by free or bound bile acids. *Cancer Res.* 41: 3764-3765, 1981.
- 130 Vatn M.H., Stalsberg H.: The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer* 49: 819-825, 1982.
- 131 Vernick L.J., Kuller L.H., Lohsoonthorn P., Rychek R.R., Redmond C.K.: Relationship between cholecystectomy and ascending colon cancer. *Cancer* 45: 392-395, 1980.
- 132 Vobecky J., Caro J., Devroede G.: A case-control study of risk factors for large bowel carcinoma. *Cancer* 51: 1958-1963, 1983.

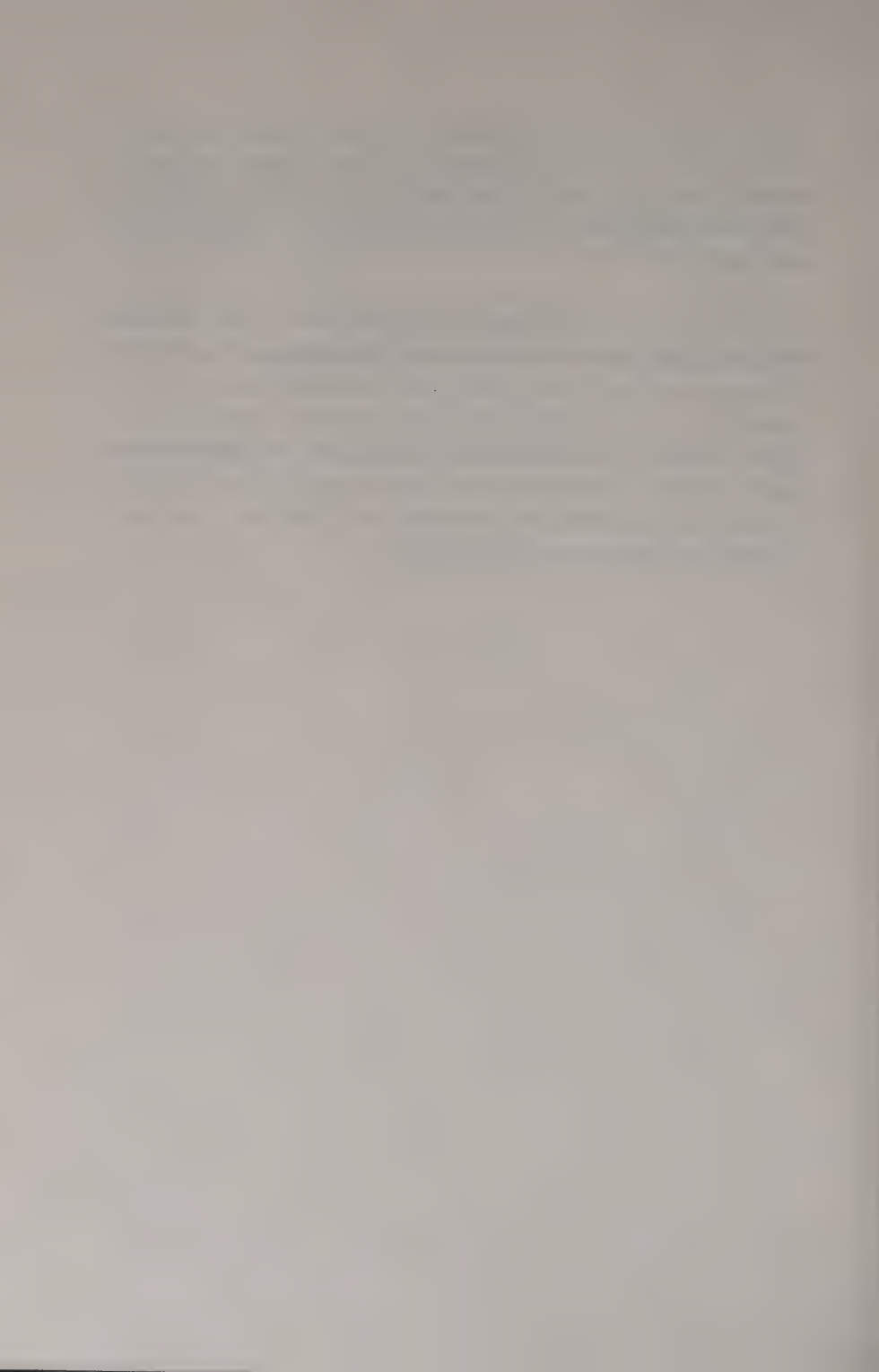
- 133 Walker A.R.P.: Colon cancer and diet, with special reference to intakes of fat and fiber. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1417-1426, 1976.
- 134 Walker A.R.P., Walker B.F.: High high-density-lipoprotein cholesterol in African children and adults in a population free of coronary heart disease. *Br. Med. J.* 2: 1336-1337, 1978.
- 135 Walters R.L., Mc Lean Baird I., Davies P.S., Hill M.J., Drasar B.S., Southgate D.A.T., Green J., Morgan B.: Effects of two types of dietary fibre on faecal steroid and lipid excretion. *Br. Med. J.* 2: 536-538, 1975.
- 136 Weisburger J.H.: Colon carcinogens: their metabolism and mode of action. *Cancer* 28: 60-70, 1971.
- 137 Welch C.E., Mc Kittrick J.B., Behringer G.: Polyps of the rectum and colon and their relation to cancer. *N. Engl. J. Med.* 247: 959-965, 1952.
- 138 Van der Werf S.D.J., Nagengast F.M., Van Berge Henegouwen G.P., Huijbregts A.W., Van Tongeren J.H.M.: Intracolonic environment and the presence of colonic adenomas in man. *Gut* 24: 876-880, 1983.
- 139 Westlund K., Nicolaysen R.: Ten year mortality and morbidity related to serum cholesterol. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 30 (suppl. 127) 1-24, 1972.
- 140 Willett W.C., Mac Mahon B.: Diet and cancer - an overview. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 310: 633-638, 1984.
- 141 Willett W.C., Mac Mahon B.: Diet and cancer - an overview. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 310: 697-703, 1984.
- 142 Williams R.R., Sorlie P.D., Feinleib M., Mc Namara P.M., Kannel W.B., Dawber T.R.: Cancer incidence by levels of cholesterol. *JAMA* 245: 247-252, 1981.

- 143 Wynder E.L.: The epidemiology of large bowel cancer. Cancer Res. 35: 3388-3394, 1975.
- 144 Wynder E.L., Shigematsu T.: Environmental factors of cancer of the colon and rectum. Cancer 20: 1520-1561, 1967.
- 145 Yaari S., Goldbourt U., Even-Zohar S., Neufeld H.N.: Associations of serum high-density lipoprotein and total cholesterol with total, cardiovascular, and cancer mortality in a 7-year prospective study of 10.000 men. Lancet 1, 1011-1014, 1981.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. G. Paumgartner bedanken.

Mein Dank gilt besonders auch Herrn Dr. G.A. Mannes, der mir als Betreuer zur Seite stand, mir wertvolle Hinweise gab und mich hilfreich unterstützte.

Nicht zuletzt danke ich auch Herrn Dr. C. Thieme vom Institut für Statistik und Biomathematik der Ludwig-Maximilians-Universität München, der mir bei der statistischen Auswertung behilflich war.



Lebenslauf

Geburtstag: 9. August 1957

Geburtsort: Illertissen/Bayern

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Gottfried Meier
Anna Meier, geb. Stöbl

Abitur: 24. Juni 1977

Zivildienst: November 1977 bis
Februar 1979

Studium: SS 1979 bis SS 1985
Studium der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Staatsexamen: 12. Juni 1985

Approbation: 24. Juni 1985

